

3-amino-3-arylpropan-1-ol-derivates, their preparation and their use

Patent number: EP1043307

Publication date: 2000-10-11

Inventor: BUSCHMANN HELMUT DR (DE); HENNIES HAGEN-HEINRICH DR (DE); SUNDERMANN BERND DR (DE); KOEGEL BABETTE-YVONNE DR (DE)

Applicant: GRUENENTHAL GMBH (DE)

Classification:

- international: C07C217/74; C07C215/42; C07C215/64; C07C215/70; C07D317/58; C07D307/52; C07C323/32; C07D333/20; A61K31/235; A61K31/137; A61P29/00; A61P23/00; A61P21/00; A61P17/00; A61P9/00; A61P1/00
- european: C07C323/32; C07C215/28; C07C215/42; C07C215/64; C07C215/70; C07C217/74; C07C229/38; C07C255/59; C07D295/08A3; C07D307/52; C07D317/58; C07D333/20

Application number: EP20000104477 20000308

Priority number(s): DE19991015601 19990407

Also published

US64107
JP20003
EP10433
DE19915
EP10433

Cited document

EP10433

Abstract of EP1043307

3-Amino-3-(hetero)aryl-propan-1-ol derivatives (I) are new. The 3-amino-3-(hetero)aryl-propan-1-ol derivatives are compounds of formula (I), including their enantiomers and diastereoisomers, and their addition salts.

A = aryl optionally containing hetero atoms and/or optionally substituted;

R<1>, R<2> = 1-6C alkyl; or

R<1> + R<2> = form 2-6C alkylidene optionally substituted with phenyl;

R<3> = 3-6C alkyl, 3-6C cycloalkyl, aryl (optionally containing hetero atoms and optionally substituted with R<6>-R<8>) or a group of formula (i);

R<4>, R<5> = 1-6C alkyl, 3-6C cycloalkyl, phenyl, benzyl or phenethyl; or

R<4> + R<5> = form 3-6C alkylidene or -CH₂CH₂OCH₂CH₂-;

R<6>-R<8> = H, F, Cl, Br, CHF₂, CF₃, OH, OCF₃, OR<14>, NR<15>R<16>, SR<14>, phenyl, SO₂CH₃, SO₂CF₃, 1-6C alkyl, CN, COOR<14> or CONR<15>R<16>; or

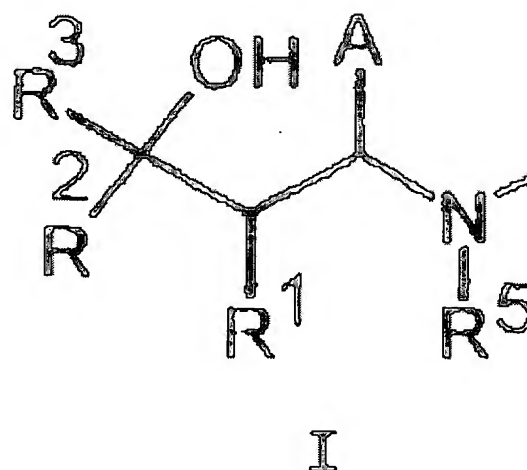
R<6> + R<7> = form -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O-, -CH=CHO-, -CH=C(CH₃)O- or -(CH₂)₄-;

R<14> = 1-6C alkyl, phenyl, benzyl or phenethyl;

R<15>, R<16> = H, 1-6C alkyl, phenyl, benzyl or phenethyl; n = 1-3;

1-benzyl-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol and its reaction product with CH₃I are excluded.

An Independent claim is also included for the preparation of compounds (I).



(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 1 043 307 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
04.06.2003 Patentblatt 2003/23

(21) Anmeldenummer: 00104477.5

(22) Anmeldetag: 08.03.2000

(51) Int Cl.7: **C07C 217/74**, C07C 215/42,
C07C 215/64, C07C 215/70,
C07D 317/58, C07D 307/52,
C07C 323/32, C07D 333/20,
A61K 31/235, A61K 31/137,
C07D 295/08, C07C 229/38,
C07C 255/59, C07C 215/28

(54) **3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Derivate, deren Herstellung und Verwendung**

3-amino-3-arylpropan-1-ol-derivates, their preparation and their use

Dérivés 3-Amino-3-arylpropan-1-ol leur préparation et leur usage

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
LT LV SI

(30) Priorität: 07.04.1999 DE 19915601

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
11.10.2000 Patentblatt 2000/41

(73) Patentinhaber: **Grünenthal GmbH**
52078 Aachen (DE)

(72) Erfinder:
• **Sundermann, Bernd, Dr.**
52072 Aachen (DE)

- **Kögel, Babette-Yvonne, Dr.**
52379 Langerwehe-Hamich (DE)
- **Hennies, Hagen-Heinrich, Dr.**
52152 Simmerath (DE)
- **Buschmann, Helmut, Dr.**
52066 Aachen (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
EP-A- 1 043 306

- **MOELM, DETLEF ET AL: "Fragmentation reactions of quaternized.gamma.-amino alcohols. Diastereoselective synthesis of highly functionalized oxetanes and unsaturated aldehydes and ketones with a (Z)-C:C double bond" EUR. J. ORG. CHEM., Nr. 10, 1998, Seiten 2185-2191, XP000993116**

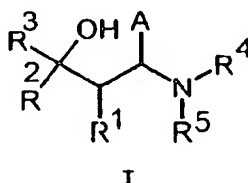
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

EP 1 043 307 B1

EP 1 043 307 B1

Beschreibung

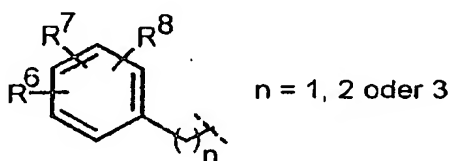
[0001] Die Erfindung betrifft substituierte 3-Amino-3-arylpropan-1-ole, der allgemeinen Formel I,



worin

R¹, R² , jeweils unabhängig voneinander, C₁₋₆-Alkyl oder R¹ und R² zusammen einen (CH₂)₂₋₆-Ring bilden, der auch phenylsubstituiert sein kann,

R³ C₃₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, Aryl mit gegebenenfalls Heteroatomen im Ringsystem und den Substituenten R⁶ bis R⁸ am Arylring, oder ein substituiertes C₁₋₃-Alkylphenyl der Formel XII,



R⁴, R⁵ , jeweils unabhängig voneinander, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl oder R⁴ und R⁵ zusammen einen (CH₂)₃₋₆- oder CH₂CH₂OCH₂CH₂-Ring bilden,

R⁶ bis R⁸ , jeweils unabhängig voneinander, H, F, Cl, Br, CHF₂, CF₃, OH, OCF₃, OR¹⁴, NR¹⁵R¹⁶, SR¹⁴, Phenyl, SO₂CH₃, SO₂CF₃, C₁₋₆-Alkyl, CN, COOR¹⁴, CONR¹⁵R¹⁶ oder R⁶ und R⁷ zusammen einen OCH₂O, OCH₂CH₂O, CH=CHO, CH=C(CH₃)O oder (CH₂)₄-Ring bilden, worin

R¹⁴ C₁₋₆-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl und

R¹⁵, R¹⁶ , jeweils unabhängig voneinander, H, C₁₋₆- Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl, und

A ein Arylrest, der gegebenenfalls Heteroatome im Ringsystem aufweist und/oder substituiert sein kann,

bedeuten, und deren Diastereomere oder Enantiomere in Form ihrer Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, wobei 1-Benzyl-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol, dessen Diastereomere und dessen Enantiomere in Form ihrer Base und dessen Umsetzungsprodukt mit Methyljodid ausgenommen sind, sowie deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel.

[0002] Die Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung, denn Schmerz gehört zu den Basissymptomen in der Klinik. Zur Zeit besteht ein weltweiter Bedarf an zusätzlicher, nicht ausschließlich opioider, aber gut wirksamer Schmerztherapie. Der dringende Handlungsbedarf für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist, dokumentiert sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

[0003] Klassische Opiode wie z.B. Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation,

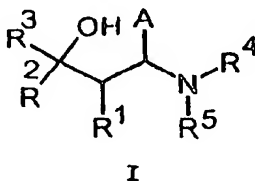
EP 1 043 307 B1

Sucht, Abhängigkeit und Toleranzentwicklung limitiert. Sie können daher nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen wie z.B. speziellen Verordnungsvorschriften über einen längeren Zeitraum oder in höheren Dosierungen gegeben werden (Goodman, Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Pergamon Press, New York 1990). Außerdem sind sie bei einigen Schmerzzuständen, insbesondere bei neuropathischen Schmerzen, weniger wirksam.

[0004] Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand darin, eine neue Strukturklasse analgetisch wirksamer Substanzen zu finden, die sich zur Schmerztherapie eignen. Weitere Aufgaben bestanden darin, Wirkstoffe zu finden, die sich auch zur Verwendung als Lokalanästhetikum und/oder Antiarrhythmikum und/oder Antiemetikum und/oder Nootropikum (Neurotropikum) und/oder zur Behandlung/Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Harninkontinenz und/oder Diarrhöe und/oder Pruritus und/oder Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenabhängigkeit und/oder Entzündungen eignen. In der Regel eignen die Substanzen sich auch zur Behandlung von Depressionen und/oder zur Vigilanzsteigerung und/oder Libidosteigerung.

[0005] Es wurde gefunden, daß die Verbindungsklasse der allgemeinen Formel I sich durch eine ausgeprägte analgetische Wirkung auszeichnet. Darüber hinaus zeigen die Verbindungen der allgemeinen Formel I deutliche Affinität zur Bindungsstelle 2 des Natriumkanals (BTX-Bindung), zur Benzothiazepin- und zur Phenylalkylamin-Bindungsstelle des L-Typ Kalziumkanals (Diltiazem- und Verapamil-Bindung) und hemmen die synaptosomale Noradrenalin-Wiederaufnahme (NA-Uptakehemmung). Dadurch ist die Verbindungsklasse der allgemeinen Formel I auch zur Verwendung als Lokalanästhetikum und/oder Antiarrhythmikum und/oder Antiemetikum und/oder Nootropikum (Neurotropikum) und/oder zur Behandlung/Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Harninkontinenz und/oder Diarrhoe und/oder Pruritus und/oder Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenabhängigkeit und/oder Entzündungen geeignet. In der Regel eignet sich die Verbindungsklasse der allgemeinen Formel I auch zur Vigilanzsteigerung und/oder Libidosteigerung und/oder zur Behandlung von Depressionen.

[0006] Die Erfindung betrifft daher substituierte 3-Amino-3-arylpropan-1-ole der allgemeinen Formel I,



worin die Reste R¹ bis R⁵ und A die oben angegebene Bedeutung haben

und die entsprechenden Diastereomere oder Enantiomere in Form ihrer Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren, wobei 1-Benzyl-2-(dixnethylaininopheiiylne thyl) -cyclohexanol, dessen Diastereomere und dessen Enantiomere in Form ihrer Base und dessen Umsetzungsprodukt mit Methyljodid ausgenommen sind.

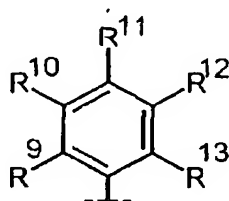
[0007] Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R¹ und R² zusammen einen (CH₂)₂₋₆-Ring, insbesondere einen (CH₂)₄-Ring, bilden, der gegebenenfalls phenylsubstituiert ist, R³ bis R⁵ und A die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

[0008] Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R³ ein substituiertes C₁₋₃-Alkylphenyl der Formel XII darstellt, R¹, R², R⁴ und R⁵ und A die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

[0009] Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R³ einen Arylrest mit gegebenenfalls Heteroatomen im Ringsystem und den Substituenten R⁶ bis R⁸ am Arylring darstellt, R¹, R², R⁴ und R⁵ und A die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

[0010] Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XI

EP 1 043 307 B1



XI,

worin

R^9 bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander, H, F, Cl, Br, I, CF_3 , OH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , C_{1-6} -Alkyl, Phenyl, CN, $COOR^{14}$, NO_2 oder R^9 und R^{10} oder R^{10} und R^{11} zusammen einen OCH_2O - oder OCH_2CH_2O -Ring bilden,

R^{14} C_{1-6} -Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl

oder A einen unsubstituierten oder substituierten Thiophen-Rest oder einen unsubstituierten oder substituierten Furan-Rest bedeutet und die Reste R^1 bis R^5 die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben.

[0011] Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_{2-6}$ -Ring, insbesondere einen $(CH_2)_4$ -Ring, bilden, der gegebenenfalls phenylsubstituiert ist, R^3 ein substituiertes C_{1-3} -Alkylphenyl der Formel XII darstellt, R^4 bis R^5 und A die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_{2-6}$ -Ring, insbesondere einen $(CH_2)_4$ -Ring, bilden, der gegebenenfalls phenylsubstituiert ist, R^3 einen Arylrest mit gegebenenfalls Heteroatomen im Ringsystem und den Substituenten R^6 bis R^8 am Arylring darstellt, R^4 bis R^5 und A die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_4$ -Ring bilden, der gegebenenfalls phenylsubstituiert ist, A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XI oder einen unsubstituierten oder substituierten Thiophen-Rest oder einen unsubstituierten oder substituierten Furan-Rest bedeutet, R^3 ein substituiertes C_{1-3} -Alkylphenyl der Formel XII darstellt, R^4 bis R^5 die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_4$ -Ring bilden, der gegebenenfalls phenylsubstituiert ist, A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XI oder einen unsubstituierten oder substituierten Thiophen-Rest oder einen unsubstituierten oder substituierten Furan-Rest bedeutet, R^3 einen Arylrest mit gegebenenfalls Heteroatomen im Ringsystem und den Substituenten R^6 bis R^8 am Arylring darstellt, R^4 bis R^5 die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

Bevorzugt sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_4$ -Ring bilden, A einen unsubstituierten oder substituierten Thiophen-Rest, R^3 ein substituiertes C_{1-3} -Alkylphenyl der Formel XII darstellt, R^4 bis R^5 die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I bedeuten oder

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_4$ -Ring bilden, A einen unsubstituierten oder substituierten Thiophen-Rest, R^3 einen Arylrest mit gegebenenfalls Heteroatomen im Ringsystem und den Substituenten R^6 bis R^8 am Arylring darstellt, R^4 bis R^5 die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I bedeuten oder

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_4$ -Ring bilden, A einen unsubstituierten oder substituierten Furan-Rest, R^3 ein substituiertes C_{1-3} -Alkylphenyl der Formel XII darstellt, R^4 bis R^5 die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I bedeuten.

[0012] Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_4$ -Ring bilden, A einen unsubstituierten oder substituierten Furan-Rest, R^3 einen Arylrest mit gegebenenfalls Heteroatomen im Ringsystem und den Substituenten R^6 bis R^8 am Arylring darstellt, R^4 bis R^5 die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I bedeuten.

[0013] Zu weiteren bevorzugten Verbindungen zählen:

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

EP 1 043 307 B1

- 2-(-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-fluorphenyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-phenylcyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 5 3-[2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]-phenol und das entsprechende Hydrochlorid
- 2- (Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 1- (4-Chlorphenyl)-2 -(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 10 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluorphenyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-p-tolylcyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 15 1-(3-Chlorphenyl)-2-[dimethylamino-(3-methoxyphenyl)-methyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 1- (4-Dimethylaminophenyl)-2-[dimethylaminophenylmethyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 20 1-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxybenzyl)-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 25 1-Benzyl-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol; Hydrochlorid
- 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluor-3-trifluormethylphenyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 30 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-trifluormethoxybenzyl) cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-furan-3-ylcyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 35 1-Butyl-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- (+)-1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl) cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 40 (-)-1-(3, 4-Dichlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 4-[2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]-phenol und das entsprechende Hydrochlorid
- 45 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-naphthalin-2-ylcyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 2-[Dimethylamino-(4-trifluormethylphenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 50 1-(4-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-fluorbenzyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluorbenzyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 55 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 1-(2-Chlor-4-fluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl) cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

EP 1 043 307 B1

1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-fluorbenzyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

5 1-(2-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-[dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl] cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

10 1-(3-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(2,4-Dichlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

15 1-Benzyl-2-[dimethylaminophenyl-(3-phenoxyphenyl)-methyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-Benzyl-2-[dimethylaminophenyl-(3-methoxyphenyl)-methyl] cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

20 2-[Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-naphthalin-2-ylcyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

25 1-Benzyl-2-[(3,4-dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-[(3,4-Dichlorophenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenethylcyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

30 1-Benzyl-2-[dimethylamino-(4-fluorphenyl) methyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-[(3-Chlorphenyl) dimethylaminomethyl]-1-phenylcyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(3-dimethylaminomethyl)-1-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

35 1-Benzyl-2-[(3-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-Benzyl-2-[(2-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

40 1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(3,4-dichlorphenyl)di-methylaminomethyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

45 2-Dimethylaminophenylmethyl) bicyclohexyl-1-ol und das entsprechende Hydrochlorid

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-methoxybenzyl)-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

50 1-(2,4-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(3-chlorphenyl)dimethyl-aminomethyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

55 2-[Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]-1-phenethylcyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-[Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]-1-(3-tri-fluormethylbenzyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

EP 1 043 307 B1

- 1-(2,5-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 1-(3,4-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 5 1-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl) cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 1-(2,3-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 10 1-Benzyl-2-[(4-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 1-Dimethylamino-3-ethyl-2-methyl-1,5-diphenylpentan-3-ol und das entsprechende Hydrochlorid
- 1-(2-Chlorbenzyl)-2-[(2-chlorphenyl)-dimethylaminomethyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 15 1-Benzyl-2-[(4-bromphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 2-[(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 20 2-[(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(3-trifluor-methylbenzyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[dimethylamino-(3-phenoxy-phenyl)methyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 25 4-[Dimethylamino-[2-hydroxy-2-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexyl]methyl]benzonitril und das entsprechende Hydrochlorid
- 2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenylcyclohexano) und das entsprechende Hydrochlorid
- 30 1-Benzyl-2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 35 2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(4-fluor-phenyl)ethyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 2-[Dimethylaminothiopen-2-ylmethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 40 Methyl-4-[2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]benzoat und das entsprechende Hydrochlorid
- 1-Benzyl-2-(dimethylaminophenylmethyl)-4-phenylcyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 45 1-(4-Bromiphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-naphthalin-1-ylcyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-methylsulfanylphenyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 50 1-Benzyl-2-(dimethylaminonaphthalin-2-ylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 1-Benzyl-2-(dimethylaminopentafluorphenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 55 1-Benzyl-2-(phenylpiperidin-1-ylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid
- 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

EP 1 043 307 B1

3-(4-tert.-Butylbenzyl)-1-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpentan-3-ol und das entsprechende Hydrochlorid

2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenethylcyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[dimethylaminothiophen-2-ylmethyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

[0014] Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel I als Diastereomere oder Enantiomere in Form ihrer Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren.

[0015] In einer speziellen Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen einschließlich der ausgenommenen Verbindungen als Gemisch der Enantiomeren in nicht äquimolaren Mengen als Wirkstoff in einem Arzneimittel, gegebenenfalls neben weiteren Wirkstoffen, verwendet. Vorzugsweise beträgt dabei der Anteil eines Enantiomeren zwischen 5 und 45 Massenprozent.

[0016] Der Ausdruck "C₁₋₆-Alkyl" bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, Neopentyl und n-Hexyl genannt.

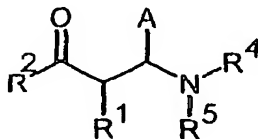
[0017] Der Ausdruck "C₃₋₇-Cycloalkyl" bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe oder geradkettige oder verzweigte Alkylreste, die gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe enthalten, mit insgesamt 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Methylcyclopropyl, Cyclobutyl, 1-Cyclopropylethyl, 2-Cyclopropylethyl, Cyclopentyl, Cyclopentyläthyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl erwähnt.

[0018] Der Ausdruck "Aryl" bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierte vorzugsweise aromatische Ringsysteme, die gegebenenfalls Heteroatome im Ringsystem aufweisen können. Vorzugsweise sind die Arylreste ein- oder mehrfach mit den Resten R⁹ bis R¹³ substituiert. Die vorzugsweise 5- oder 6-gliedrigen ungesättigten, gegebenenfalls mit weiteren Ringen kondensierten, ggf. ein- oder mehrfach substituierten heterocyclischen Verbindungen können ein oder zwei Heteroatome, wie Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel im Ringsystem aufweisen.

[0019] Beispielhaft seien aus der Gruppe der Heteroaryle Furan, Thiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin oder Chinazolin aufgeführt.

[0020] Des weiteren sind Verfahren zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel I ein Erfindungsgegenstand.

[0021] Diese Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Ausnahme des 1-Benzyl-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol, dessen Diastereomeren und dessen Enantiomeren sind dadurch gekennzeichnet, daß man Mannich-Basen der Formel II mit geeigneten Nukleophilen, vorzugsweise metallorganischen Verbindungen R³Y, in denen Y MgCl, MgBr, Mgl oder Li bedeutet, bei Temperaturen zwischen -70°C und +110°C umsetzt

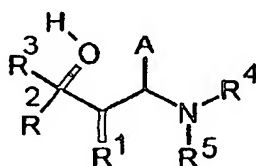


II

[0022] Die Umsetzung einer Mannichbase der Formel II mit einer Grignardverbindung R³Y, in der Y MgCl, MgBr oder Mgl bedeutet, oder mit einer lithiumorganischen Verbindung R³Li kann in einem aliphatischen Ether, beispielsweise Diethylether und/oder Tetrahydrofuran, einem Kohlenwasserstoff, beispielsweise Hexan oder Toluol, oder Gemischen aus Kohlenwasserstoffen und aliphatischen Ethern, bei Temperaturen zwischen -70°C und +110°C durchgeführt werden. Die Darstellung einer Grignard-Verbindung R³Y kann mit oder ohne Zusatz eines Mitführreagenzes, vorzugsweise 1,2-Dibromethan, erfolgen. Alternativ können aromatische Grignard-Verbindungen R³Y durch Umsetzung eines aromatischen Iodids R³I mit einer Organomagnesiumverbindung, beispielsweise Isopropylmagnesiumchlorid oder Diisopropylmagnesium, durch Iod-Magnesiumaustausch erhalten werden. Lithiumorganische Verbindungen R³Li lassen sich aus Organohalogenverbindungen R³Z, in denen Z Cl, Br oder I bedeutet, durch Umsetzung mit beispielsweise einer n-Butyllithium/Hexan-Lösung durch Halogen-Lithiumaustausch erhalten.

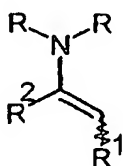
EP 1 043 307 B1

[0023] Bei der Umsetzung einer Mannichbase der Formel II mit einer metallorganischen Verbindung R^3Y werden in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen bevorzugt tertiäre Alkohol mit der relativen Konfiguration der Formel Ia erhalten, in denen die Aminoarylmethylgruppe *cis* zur Hydroxylgruppe angeordnet ist, wenn R^1 und R^2 ein Ringsystem bilden. Bei offenkettigen Systemen wird die analoge relative Stereochemie erhalten, die als *anti* zu spezifizieren ist. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich durch säulenchromatographische Trennung oder durch Kristallisation, auch ihrer Salze, beispielsweise der Hydrochloride, diastereomerenrein erhalten.

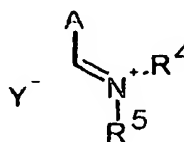


Ia

[0024] Die Mannichbasen der Formel II lassen sich durch Umsetzung von Enaminen der Formel III mit einem Imminiumsalz der Formel IV, in dem Y beispielsweise Cl^- , $AlCl_4^-$, Br^- oder I^- bedeutet, erhalten.

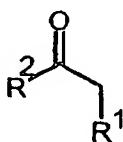


III

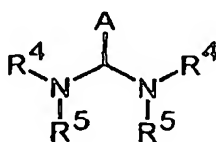


IV

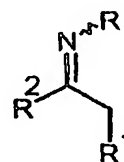
[0025] Die Enamine werden nach literaturbekannten Verfahren aus Ketonen der Formel V und sekundären Aminen, beispielsweise Dimethylamin, Pyrrolidin, Piperidin oder Morpholin, hergestellt (Acta Chem. Scand. B 38 (1984) 49-53). Die Imminiumsalze werden nach literaturbekannten Verfahren durch Umsetzung von Aminen der Formel VI mit Säurechloriden, beispielsweise Acetylchlorid oder Thionylchlorid, hergestellt (Houben-Wey) - Methoden der Organischen Chemie, E21b (1995) 1925-1929).



V



VI

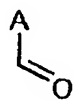


VII

[0026] Die Imminiumsalze der Formel IV müssen dabei nicht isoliert werden, sondern können *in situ* erzeugt und mit Enaminen der Formel III zu Mannichbasen der Formel II umgesetzt werden (Angew. Chem. 106 (1994) 2531-2533). Aufgrund der der Keto-Enol-Tautomerie analogen Enamin-Imin-Tautomerie sind statt der Enamine der Formel III auch Imine der Formel VII einsetzbar. Alternativ können Ketone der Formel V auch direkt mit Imminiumsalzen der Formel IV umgesetzt werden.

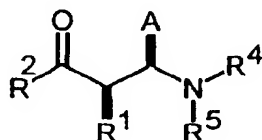
[0027] Mannichbasen der Formel II können aber auch durch Umsetzung von Enaminen der Formel III mit einem aromatischen Aldehyd der Formel VIII und einem sekundären Amin HNR^4R^5 , auch in Form des korrespondierenden Hydrochlorids $HNR^4R^5 \cdot HCl$, in Gegenwart von Triethylamin, Chlortrimethylsilan und Natriumiodid direkt hergestellt werden (Synlett (1997) 974-976).

EP 1 043 307 B1



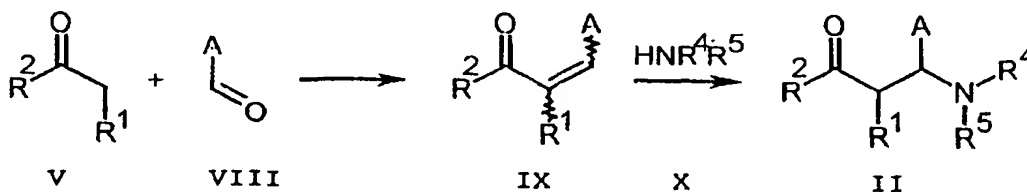
VIII

[0028] Die Mannichbasen der Formel II werden mit den oben beschriebenen Verfahren in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen bevorzugt mit der relativen Konfiguration der Formel IIa erhalten, in denen die Aminogruppe *anti* zu R¹ angeordnet ist. Die Verbindungen der Formel IIa lassen sich durch Kristallisation, auch ihrer Salze, beispielsweise der Hydrochloride, oder durch chromatographische Trennung diastereomerenrein erhalten.



IIa

[0029] Weniger stereoselektiv verläuft dagegen die Darstellung von Mannichbasen der Formel II durch 1,4-Addition sekundärer Amine der Formel X an Enone der Formel IX, die aus der Aldolkondensation von Ketonen der Formel V mit aromatischen Aldehyden der Formel VIII erhalten werden (US 4,017,637). Diese Vorgehensweise eignet sich daher zur Darstellung der anderen möglichen Stereoisomeren.



[0030] Werden chirale Amine zur Darstellung von Enaminen der Formel III oder Iminen der Formel VII eingesetzt, so können in der nachfolgenden Mannichreaktion enantiomerenangereicherte bis enantiomerenreine Mannichbasen der Formel II erhalten werden (Houben-Weyl - Methoden der Organischen Chemie, E21b (1995) 1925-1929).

[0031] 3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R³ einen phenolischen Substituenten enthält, lassen sich beispielsweise aus den entsprechenden Methylether-Derivaten mit Diisobutylaluminiumhydrid in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, beispielsweise Toluol, bei einer Temperatur zwischen 60°C und 130°C herstellen (Synthesis (1975) 617-630).

[0032] Die Verbindungen der Formel I lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure, in bekannter Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton und/oder 2-Butanon durchgeführt. Zur Herstellung der Hydrochloride eignet sich darüber hinaus Trimethylchlorasilan in wäßriger Lösung.

[0033] Die der Formel I entsprechenden Substanzen sind toxikologisch unbedenklich, so daß sie sich als pharmazeutischer Wirkstoff in Arzneimitteln eignen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel I. Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel als Analgetika.

[0034] Biochemische Untersuchungen haben ergeben, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I neben ihrer analgetischen Wirkung auch ausgeprägte Affinität zur Bindungsstelle 2 des Natriumkanals (BTX-Bindung), zur Benzo-

EP 1 043 307 B1

thiazepin- und zur Phenylalkylamin-Bindungsstelle des L-Typ Kalziumkanals (Diltiazem- und Verapamil-Bindung) zeigen und die synaptosomale Noradrenalin-Wiederaufnahme hemmen (NA-Uptakehemmung). Die erfindungsgemäßen Substanzen eignen sich daher neben der besonders bevorzugten Verwendung in der Schmerztherapie auch zur Verwendung als Lokalanästhetikum und/oder Antiarrhythmikum und/oder Antiemetikum und/oder Nootropikum (Neurotropikum) und/oder zur Behandlung/Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Harninkontinenz und/oder Diarrhoe und/oder Pruritus und/oder Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenabhängigkeit und/oder Entzündungen. In der Regel eignen die Verbindungen der allgemeinen Formel I sich auch zur Behandlung von Depressionen und/oder zur Vigilanzsteigerung und/oder Libido-steigerung.

[0035] Die erfindungsgemäßen Analgetika enthalten neben mindestens einem 3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Derivat der Formel I Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskular, intranasal, buccal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Saften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 verzögert freisetzen.

[0036] Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,5 bis 500 mg/kg wenigstens eines 3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Derivats der Formel 1 appliziert.

Pharmakologische Untersuchungen

Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

[0037] Die Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit wurde i.m. Phenylchinon-induzierten Writhing an der Maus (modifiziert nach I.C. Hendershot und J. Forsaith (1959) J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240) durchgeführt. Dazu wurden männliche NMRI-Mäuse im Gewicht von 25 bis 30 g verwendet. Gruppen von 10 Tieren pro Substanzdosis erhielten 10 Minuten nach intravenöser Gabe der Prüfsubstanzen 0,3 ml/Maus einer 0,02%igen wäßrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma, Deisenhofen; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 % Äthanol und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45°C) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mittels eines Drucktastenzähler wurde die Anzahl der schmerzinduzierten Streckbewegungen (sogenannte Writhingreaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5 bis 20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt. Als Kontrolle wurden Tiere mitgeführt, die nur physiologische Kochsalzlösung erhalten. Alle Substanzen wurden in der Standarddosierung von 10 mg/kg getestet. Die prozentuale Hemmung (%Hemmung) der Writhingreaktion durch eine Substanz wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \frac{\text{Writhingreaktionen der behandelten Tiere}}{\text{Writhingreaktionen der Kontrolltiere}} \cdot 100$$

[0038] Für einige Substanzen wurde aus der dosisabhängigen Abnahme der Writhingreaktionen im Vergleich zu parallel untersuchten Phenylchinon-Kontrollgruppen mittels Regressionsanalyse (Auswerteprogramm Martens EDV Service, Eckental) die ED₅₀-Werte mit 95 % Vertrauensbereich der Writhingreaktion berechnet.

[0039] Alle untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine ausgeprägte analgetische Wirkung. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1

(Teil 1/2): Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus			
Beispiel	%Hemmung der Writhingreaktion bei 10 mg/kg intravenös	Beispiel	%Hemmung der Writhingreaktion bei 10 mg/kg intravenös
1	85	29	96
2	88	30	85
3	83	31	76

EP 1 043 307 B1

Tabelle 1 (fortgesetzt)

(Teil 1/2): Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus			
Beispiel	%Hemmung der Writhingreaktion bei 10 mg/kg intravenös	Beispiel	%Hemmung der Writhingreaktion bei 10 mg/kg intravenös
4	75	32	100
5	100	33	84
6	83	34	99
7	85	35	81
8	81	36	100
9	73	37	93
10	97	38	85
11	99	39	94
12	95	40	72
13	100	41	88
14	70	42	76
15	73	43	80
16	75	44	100
17	100	45	82
18	100	46	68
+19	74	47	89
- 19	88	48	94
20	96	49	100
21	97	50	85
22	68	51	99
23	100	52	70
24	97	53	90
25	100	54	98
26	94	55	92
27	82	56	94
28	100	57	84

Tabelle 1

(Teil 2/2): Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus	
Beispiel	% Hemmung der Writhingreaktion bei 10 mg/kg intravenös
58	98
59	59
60	63
61	90
62	94
63	86

EP 1 043 307 B1

Tabelle 1 (fortgesetzt)

(Teil 2/2): Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus	
Beispiel	% Hemmung der Writhingreaktion bei 10 mg/kg intravenös
64	88
65	76
66	91
67	84
68	55
69	45
70	98
71	55
72	89
73	75
74	37
75	57
76	60
77	54
78	73
79	71
80	61
81	75
82	100

Biochemische Untersuchungen

Untersuchungen zur Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (NA-Uptakehemmung)

[0040] Um diese in vitro Studien durchführen zu können, werden Synaptosomen aus Rattenhirnarealen frisch isoliert. Es findet jeweils eine sogenannte "P₂"-Fraktion Verwendung, die nach der Vorschrift von Gray und Whittaker (E.G. Gray und V.P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88) präpariert wird. Für den NA-uptake werden diese vesikulären Partikel aus dem Hypothalamus männlicher Rattengehirne isoliert.

[0041] Folgende Kenndaten wurden für den NA-Transporter ermittelt:

$$\text{NA-Uptake : } K_m = 0,32 \pm 0,11 \mu\text{M}$$

(Jeweils N = 4, d.h. Mittelwerte \pm SEM aus 4 unabhängigen Versuchsreihen, die in Dreifach-Parallelversuchen durchgeführt wurden).

[0042] Eine detaillierte Methodenbeschreibung kann der Literatur entnommen werden (M.Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand und B. Wilffert (1996) Arzneim.-Forsch./Drug Res. 46 (III), 11, 1029-1036).

Bindungsuntersuchungen am L-Kalziumkanal

Benzothiazepin-Bindungsstelle (Diltiazem-Bindung)

[0043] Das biologische Membranmaterial wurde aus dem Cerebrocortex der Ratte isoliert. Als Ligand wurde [³H]-cis-(+)-Diltiazem (5 nM im Ansatz) verwendet. Inkubation für 20 Minuten bei 25 °C. Als unspezifische Bindung ist die Radioaktivität definiert, die bei Anwesenheit von (±)-Diltiazem (10⁻⁶ M im Ansatz) gemessen wird. Der nicht gebundene

EP 1 043 307 B1

Anteil des radioaktiven Liganden wird nach Abschluß der Inkubation mit Hilfe eines Filtrationsprozesses über Whatman Glasfaser GF/B-Membranen abgetrennt. Die Membranen werden anschließend nach einem Waschprozeß am β -Counter vermessen. Die Methode ist in Anlehnung an die Veröffentlichung von Schoemaker und Langer (H. Schoemaker und S.Z. Langer (1985) Eur. J. Pharmacol. 111, 273-277) erstellt worden. Der K_D -Wert für diese hoch affine Bindungsstelle wurde mit $4,10 \pm 0,75$ nM bestimmt ($N = 3$, d.h. Mittelwerte \pm SEM aus 3 unabhängigen Versuchsreihen, die in Dreifach-Parallelversuchen durchgeführt worden sind).

Phenylalkylamin-Bindungsstelle (Verapamil-Bindung)

[0044] Das biologische Material (Ionenkanal-Partikel) ist in Anlehnung an die Publikation von Reynolds, Gould und Snyder (I.J. Reynolds, R.J. Gould und S.H. Snyder (1983) J. Pharmacol. 95, 319-321) hergestellt worden.

[0045] Als Radioligand wurde N-Methyl- ^3H -Verapamil (2 nM im Ansatz) verwendet. Als unspezifische Bindung wird diejenige Radioaktivität definiert, die in Gegenwart von nicht radioaktivem Verapamil (10^{-4} M im Ansatz) bestimmt wird. Inkubation bei 25 °C für 45 Minuten. Anschließend Filtration über Whatman GF/B-Filter mit angeschlossener Wasche. Bestimmung der auf dem Filter verbliebenen Radioaktivität (Ionenkanalbindung) am β -Counter.

[0046] Der K_D -Wert für diese Bindungsstelle wurde mit 138,6 nM bestimmt ($N = 2$, d.h. Mittelwerte aus 2 unabhängigen Versuchsreihen, die in Dreifach-Parallelversuchen durchgeführt worden sind).

Bindungsuntersuchungen am Natriumkanal

Bindungsstelle 2 (BTX-Bindung):

[0047] Die Bindungsstelle 2 des Natriumkanals ist die sogenannte Batrachotoxin-(BTX) Bindungsstelle. Als Ligand wurde ^3H -Batrachotoxinin A20 α -Benzoat (10 nM im Ansatz) eingesetzt. Diese Ionenkanal-Partikel (Synaptosomen) wurden aus dem Ratten Cerebrocortex nach Gray und Whittaker (E.G. Gray und V.P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88) angereichert. Als unspezifische Bindung ist die Radioaktivität definiert, die in Gegenwart von Veratridin (0,3 mM im Ansatz) gemessen wird. Inkubation bei 37 °C für 120 min. Die Assaybedingungen sind nach der Veröffentlichung von Pauwels, Leysen und Laduron (P.J. Pauwels, J.E. Leysen und P.M. Laduron (1986) Eur. J. Pharmacol. 124, 291-298) durchgeführt worden.

[0048] Der K_D -Wert für diese Bindungsstelle liegt bei $24,63 \pm 1,56$ nM. ($N = 3$, d.h. Mittelwerte \pm SEM aus 3 unabhängigen Versuchsreihen, die in Dreifach-Parallelversuchen durchgeführt worden sind).

Auswertung

[0049] Neben der prozentualen Hemmung der Testsysteme bei fixen Testsubstanzkonzentrationen (NA-Uptake: 1 μM im Ansatz; Ionenkanal Assays: 10 μM im Ansatz), wurden Dosisabhängigkeiten überprüft. Hierbei werden IC_{50} -Werte erhalten, die gemäß der "Cheng-Prusoff Gleichung" (Y.C. Cheng und W.H. Prusoff (1973) Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108) in Inhibitorkonstanten (K_i) umgerechnet werden können. Die IC_{50} Werte wurden mit Hilfe des Computer-Programms "Figure P" (Version 6.0, Biosoft, Cambridge, England) erhalten. K_m -Werte wurden gemäß Lineweaver und Burk (H. Lineweaver und D. Burk (1934) J. Am. Chem. Soc. 56, 658-666) berechnet. Um K_D -Werte darzustellen, ist das Computer-Programm "Ligand" (Version 4, Biosoft, England) angewendet worden.

[0050] Die Ergebnisse der biochemischen Untersuchungen sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2

(Teil 1/3): Biochemie				
Beispiel	NA-Uptake-hemmung bei 1 μM	Verapamil-Bindung bei 10 μM	Diltiazem-Bindung bei 10 μM	BTX-Bindung bei 10 μM
1	41	76	65	77
2	52	76	52	80
3	41	68	50	78
4	49	57	46	70
5	70	56	54	97
6	51	60	96	90

EP 1 043 307 B1

Tabelle 2 (fortgesetzt)

(Teil 1/3): Biochemie				
Beispiel	NA-Uptake-hemmung bei 1 μ M	Verapamil-Bindung bei 10 μ M	Diltiazem-Bindung bei 10 μ M	BTX-Bindung bei 10 μ M
7	38	56	78	86
8	50	56	68	88
9	62		91	89
10	48	61	69	88
11	54	61	85	79
12	87	69	51	69
13	95		88	94
14	100		88	89
15	44	87	97	94
16	89	91	100	98
17	57	72	54	70
18	84	75	81	95
19	50	81		97
+19	62	82	85	92
- 19	36	83	85	96
20	68		69	68
21	17	71	85	94
22	91	80	72	98
23	99		100	94
24	98		93	92
25	98		85	91
26	5		87	85
27	89		96	97
28	63		89	100

Tabelle 2

(Teil 2/3): Biochemie				
Beispiel	NA-Uptake-hemmung bei 1 μ M	Verapamil-Bindung bei 10 μ M	Diltiazem-Bindung bei 10 μ M	BTX-Bindung bei 10 μ M
29	96		72	88
30	98		98	96
31	43		90	85
32	100		90	94
33	83		86	98
34	96		100	100
35	100		87	92

EP 1 043 307 B1

Tabelle 2 (fortgesetzt)

(Teil 2/3): Biochemie				
Beispiel	NA-Uptake-hemmung bei 1 μ M	Verapamil-Bindung bei 10 μ M	Diltiazem-Bindung bei 10 μ M	BTX-Bindung bei 10 μ M
36	91			98
37	100		94	90
38	17		67	97
39	61		76	97
40	58		86	98
41	100		87	94
42	82		50	89
43	14		73	94
44	99		71	95
45	89		67	96
46	35		93	96
47	100		84	100
48	29		86	96
49	100		93	90
50	100		93	95
51	10		77	99
52	38		98	99
53	49		92	97
54	96		76	98
55	38		76	94
56	92		88	99
57	99		83	97
58	0		80	100

Tabelle 2

(Teil 3/3): Biochemie				
Beispiel	NA-Uptake-hemmung bei 1 μ M	Verapamil-Bindung bei 10 μ M	Diltiazem-Bindung bei 10 μ M	BTX-Bindung bei 10 μ M
59	26		64	86
60	56		79	95
61	100		89	98
62	80		83	93
63	94		95	99
64	36		87	100
65	0		72	78
66	15		65	89

EP 1 043 307 B1

Tabelle 2 (fortgesetzt)

(Teil 3/3): Biochemie				
Beispiel	NA-Uptake-hemmung bei 1 μ M	Verapamil-Bindung bei 10 μ M	Diltiazem-Bindung bei 10 μ M	BTX-Bindung bei 10 μ M
67	83		98	97
68	49		88	98
69	76		93	96
70	74		91	93
71	88		74	81
72	64		97	99
73	61		89	93
74	24		83	93
75	0		89	93
76	80		73	90
77	27		27	56
78	84		95	96
79	58		67	93
80	18		100	100
81	66		83	99
82	0		85	98

Beispiele

[0051] Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung des erfindungsgemäßen Verfahrens.

[0052] Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

[0053] Alle Temperaturen sind unkorrigiert.

[0054] Die Angabe Ether bedeutet Diethylether.

[0055] Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.040 - 0.063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt.

[0056] Die dünnschicht-chromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

[0057] Die Racemattrennungen wurden auf einer Chiracel OD Säule 250 x 4,6 mm mit Vorsäule der Firma Daicel durchgeführt.

[0058] Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel für alle chromatographischen Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen angegeben.

[0059] RT bedeutet Raumtemperatur, Vol.% Volumenprozent, m² Massenprozent und %ee Enantiomerenüberschuß in Prozent.

Beispiel 1

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

Benzylidendimethylammoniumchlorid

[0060] 10 g (56 mmol) N,N,N',N'-Tetramethyl-C-phenylmethandiamin (J. Am. Chem. Soc. 77 (1955) 1114-1116) wurden in 100 ml Ether gelöst und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Es wurden unter Stickstoff 4,0 ml (56 mmol) Acetylchlorid zugetropft. Nach den ersten Tropfen fiel ein weißes Salz aus, die Temperatur erhöhte sich leicht. Nach 15 Stunden

EP 1 043 307 B1

bei RT wurde abdekantiert, der Feststoff dreimal mit je 100 ml Ether gewaschen, über eine Schutzgasfritte unter Stickstoff filtriert und im Ölpumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurden 7,7 g Benzylidendimethylammoniumchlorid (80,9% der Theorie) erhalten.

2. Stufe

2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanon

[0061] 7,1 ml (44 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen wurden in 45 ml Dichlormethan gelöst und unter Stickstoff mit einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -70°C gekühlt. Unter Rühren wurden 7,5 g (44 mmol) Benzylidendimethylammoniumchlorid aus Stufe 1 zugegeben, die Mischung innerhalb von zwei bis drei Stunden auf -30°C erwärmt und 15 Stunden bei dieser Temperatur gelagert. Zur Aufarbeitung wurden 60 ml halbkonzentrierte Salzsäure zugegeben und 5 Minuten nachgerührt. Bei RT wurde mit 50 ml Ether gewaschen, die wässrige Phase mit 440 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) versetzt und schnell dreimal mit je 150 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. Auf diese Weise wurden 10,1 g Rohbase (99,5% der Theorie) erhalten. 9,81 g (42,4 mmol) der Rohbase wurden in 83 ml 2-Butanon gelöst und nacheinander 0,76 ml (42,2 mmol) Wasser und 5,36 ml (42,4 mmol) Chlortrimethylsilan zugegeben. Der Ansatz wurde 15 Stunden bei RT aufbewahrt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit kleinen Portionen Ether gewaschen und im Ölpumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurden 8,92 g des Hydrochlorids von 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanon (78, 6% der Theorie) erhalten.

3. Stufe

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

[0062] 1,08 g (44,5 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Tetrahydrofuran p.a. gerührt. Es wurden 5,57 ml (44,5 mmol) 1 3-Bromanisol, gelöst in 40 ml Tetrahydrofuran, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. Aus 11 g (41,1 mmol) des nach Stufe 2 erhaltenen Hydrochlorids von 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanon wurde mit 100 ml Wasser und 10 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 8,57 g (37 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugetropft und bei RT dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 12,4 g Rohbase (99,0% der Theorie) erhalten. Die Rohbase wurde in 125 ml 2-Butanon gelöst und nacheinander 0,33 ml (18,3 mmol) Wasser und 4,63 ml (36,5 mmol) Chlortrimethylsilan zugegeben. Der Ansatz wurde 15 Stunden bei RT aufbewahrt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit kleinen Portionen Ether gewaschen und im Ölpumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurden 8,27 g 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxyphenyl) cyclohexanol, Hydrochlorid (59,4% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 227 - 229°C erhalten.

Beispiel 2

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-fluorphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

[0063] 0,87 g (36,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 4,02 ml (36,0 mmol) 3-Bromfluorbenzol, gelöst in 30 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 7,0 g (30 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 9,27 g Rohbase (93,6% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 6,04 g 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-fluorphenyl) cyclohexanol, Hydrochlorid (54,8% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 140°C zersetzt.

EP 1 043 307 B1

Beispiel 3

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

5 **[0064]** 0,87 g (36,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 3,8 ml (36,0 mmol) Brombenzol, gelöst in 30 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 7,0 g (30 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 8,99 g Rohbase (96,0 % der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Ciliortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 6, 85 g 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid (65,4 % der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 140°C zersetzt.

Beispiel 4

3-[2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]-phenol, Hydrochlorid

20 1. Stufe

(3-Bromphenoxy)trimethylsilan

25 **[0065]** Zu 49,3 g (0,285 mol) 3-Bromphenol wurden unter Stickstoff 23,4 g (0,145 mol) Hexamethylsilan getropft, die Lösung langsam auf 150°C erhitzt und 1 Stunde bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt. Zur Reinigung wurde bei 6 inbar destilliert, die Hauptfraktion siedete bei 79 °C. Auf diese Weise wurden 66,7 g (3-Bromphenoxy)trimethylsilan (95,5% der Theorie) erhalten.

30 2. Stufe

3-[2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]-phenol, Hydrochlorid

35 **[0066]** 1,25 g (51,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 12,7 g (51,6 mmol) (3-Bromphenoxy)trimethylsilan aus Stufe 1, gelöst in 30 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 10,0 g (43,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 150 ml Salzsäure (1 M) zugegeben, es entstanden zwei Phasen und ein in Aceton lösliches Öl. Die wässrige Phase und das in Aceton gelöste Öl wurden mit Natriumhydrogencarbonat leicht alkalisch gestellt (pH ca. 8) und bei RT dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 7,51 g Rohbase erhalten, die auf eine 5,5 x 50 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/Methanol 24:1 ergab 0,85 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 10 ml Wasser und Natriumhydrogencarbonat die Base freigesetzt (pH ca. 8), dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Die erhaltenen 670 mg Base wurden auf eine 3 x 17 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 2:3 ergab 580 mg Base, aus der mit 0,16 ml Salzsäure (32 m%) und 5 ml Aceton 0,53 g des 3-[2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]phenol, Hydrochlorids erhalten wurden (3,4% der Theorie), das sich beim Erhitzen ab 140°C zersetzt.

Beispiel 5

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

55 **[0067]** 0,88 g (36,3 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Tetrahydrofuran p.a. gerührt. Es wurden 4,55 ml (36,3 mmol) 4-Bromanisol, gelöst in 30 ml Tetrahydrofuran, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 7,0 g (30,3 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-

EP 1 043 307 B1

Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 10,5 g Rohbase (102% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 4,24 g 2-(Di-methylaminophenylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl) cyclohexanol, Hydrochlorid (37,2% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 150°C zersetzt.

Beispiel 6

1-(4-Chlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

[0068] 0,63 g (25,9 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 4,97 g (25,9 mmol) 4-Bromchlorbenzol, gelöst in 30 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 5,0 g (21,6 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 7,24 g Rohbase (97,4% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 5,43 g 1-(4-Chlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (66,0 % der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 175°C zersetzt.

Beispiel 7

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluorphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

[0069] 0,50 g (20,7 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p. a. gerührt. Es wurden 2,28 ml (20,7 mmol) 4-Bromfluorbenzol, gelöst in 20 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 4,0 g (17,3 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 80 ml Essigsäureethylester extrahiert.

[0070] Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 5,50 g Rohbase (97,2% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 3,61 g 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluorphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (57,4% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 150°C zersetzt.

Beispiel 8

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-p-tolylcyclohexanol, Hydrochlorid

[0071] 0,50 g (20,7 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,55 ml (20,7 mmol) 4-Bromtoluol, gelöst in 20 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 4,0 g (17,3 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 80 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 5,35 g Rohbase (95,7% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,73 g 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-p-tolylcyclohexanol, Hydrochlorid (27,8% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 168 - 169°C erhalten.

EP 1 043 307 B1

Beispiel 9

1-(3-Chlorphenyl)-2-(dimethylamino-(3-methoxyphenyl)-methyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

C-(3-Methoxyphenyl)-N,N,N',N'-tetramethylmethandiamin

[0072] 18,3 g (0,15 mol) 3-Anisaldehyd wurden mit 38 ml (0,30 mol) Dimethylaminlösung (40 m% in Wasser) unter Rühren für fünf Stunden auf 50°C erwärmt und anschließend für 15 Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Kaliumcarbonat-Lösung und festes Kaliumcarbonat zugegeben, bis ein pH von ca. 9 erreicht war. Es wurde dreimal mit je 200 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Auf diese Weise wurden 27,0 g C-(3-Methoxyphenyl)-N,N,N',N'-tetramethylmethandiamin (86,3% der Theorie) erhalten.

2. Stufe

(3-Methoxybenzyliden)dimethylammoniumchlorid

[0073] 30 g (144 mmol) C-(3-Methoxyphenyl)-N,N,N',N'-tetramethylmethandiamin aus Stufe 1 wurden in 200 ml Ether gelöst und im Eisbad (Methanol/Eis 1:1) auf -10°C gekühlt. Unter Stickstoff wurden 10,3 ml (144 mmol) Acetylchlorid zugetropft. Es fiel ein weißes Salz aus, die Temperatur erhöhte sich leicht. Nach 15 Stunden bei RT wurde abdekantiert, der Feststoff dreimal mit je 100 ml Ether gewaschen, über eine Schutzgasfritte unter Stickstoff filtriert und im Ölpumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurden 19,8 g (3-Methoxybenzyliden)dimethylammoniumchlorid (68,8% der Theorie) erhalten.

3. Stufe

2-[Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanon

[0074] 15,3 ml (95 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen wurden in 100 ml Dichlormethan gelöst und unter Stickstoff mit einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -70°C gekühlt. Unter Rühren wurden 19 g (95 mmol) (3-Methoxybenzyliden)dimethylammoniumchlorid aus Stufe 2 zugegeben, die Mischung innerhalb von zwei bis drei Stunden auf -30°C erwärmt und 15 Stunden bei dieser Temperatur gelagert. Zur Aufarbeitung wurden 60 ml halbkonzentrierte Salzsäure zugegeben und 5 Minuten nachgerührt. Bei RT wurde mit 50 ml Ether extrahiert, die wässrige Phase mit 100 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) versetzt und schnell dreimal mit je 200 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. Auf diese Weise wurden 19,1 g Rohbase (76,6% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 18,0 g des Hydrochlorids von 2-[Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanon (63,7% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 142°C erhalten.

4. Stufe

1-(3-Chlorphenyl)-2-[dimethylamino-(3-methoxyphenyl)-methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

[0075] 0,55 g (22,4 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,6 ml (22,4 mmol) 3-Bromchlorbenzol, gelöst in 20 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. Aus 6 g (20,1 mmol) des nach Stufe 3 erhaltenen Hydrochlorids von 2-[Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanon wurde mit 60 ml Wasser und 5 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 60 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 4,9 g (18,7 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 80 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 6,51 g Rohbase (100% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 5,0 g 1-(3-Chlorphenyl)-2-[dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (70,1% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 131 - 133°C erhalten.

EP 1 043 307 B1

Beispiel 10

1-(4-Dimethylaminophenyl)-2-[dimethylaminophenylmethyl]-cyclohexanol, Hydrochlorid

5 **[0076]** 0,50 g (20,7 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Tetrahydrofuran p.a. gerührt. Es wurden 4,14 g (20,7 mmol) 4-Brom-N,N-dimethylanilin, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei 55 °C nachgerührt. 4,0 g (17,3 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl) cyclohexanons wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 6,24 g Rohbase (102% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 4 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,90 g Rohbase (26,9% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,88 g 1-(4-Dimethylaminophenyl)-2-[dimethylaminophenylmethyl] cyclohexanol, Hydrochlorid (10, 9% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 124 - 125°C erhalten.

20 Beispiel 11

1-Benzo[1, 3]dioxol-4-yl-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid

25 **[0077]** 2,61 g (13 mmol) 4-Brom-1,2-methylenedioxybenzol wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Stickstoff mit einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -70°C gekühlt. Unter Rühren wurden 9,35 ml (15 mmol) n-Butyllithium (1,6 M in Hexan) so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -60°C stieg. Es wurde 30 Minuten nachgerührt und dann 3,0 g (13 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, bei Eisbadkühlung zugetropft und innerhalb zwei Stunden auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 70 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 4, 67 g Rohbase (102% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 3,05 g 1-Benzo[1,3]-dioxol-4-yl-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (60, 3% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 209°C erhalten.

35 Beispiel 12

(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

40 **[0078]** 2,82 g (13 mmol) 3-Brominveratol wurden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Stickstoff mit einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -70°C gekühlt. Unter Rühren wurden 9,35 ml (15 mmol) n-Butyllithium (1,6 M in Hexan) so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -60°C stieg. Es wurde 30 Minuten nachgerührt und dann 3,0 g (13 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl) cyclohexanons, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, bei Eisbadkühlung zugetropft und innerhalb zwei Stunden auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 70 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 5,09 g Rohbase (106 % der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 3,73 g (3, 4-Dimethoxyphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (70,8 % der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 205 - 207°C erhalten.

50 Beispiel 13

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

55 **[0079]** 0,63 g (25,9 nmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 5,21 g (25,9 mmol) 3-Methoxybenzylbromid, gelöst in 20 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 5,0 g (21,6 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl) cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und

EP 1 043 307 B1

15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 80 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 7,53 g Rohbase (98,6 % der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 4,45 g 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (52,8% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 160°C zersetzt.

Beispiel 14

1-Benzyl-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

[0080] 0,63 g (25,9 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 4,43 g (25,9 mmol) Benzylbromid, gelöst in 20 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 5,0 g (21,6 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 80 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 6,84 g Rohbase (97,9% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,61 g 1-Benzyl-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (20,7% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 223 - 225°C erhalten.

Beispiel 15

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluor-3-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

[0081] 0,25 g (10,3 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,2 g (10,3 mmol) 5-Brom-2-fluorbenzotrifluorid, gelöst in 15 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 1,80 g (8,57 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 40 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 3,9 g Rohbase (126% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,14 g 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluor-3-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (63,7% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 234 - 237°C erhalten.

Beispiel 16

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-trifluormethoxybenzyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid

[0082] 0,10 g (4,2 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,0 g (4,2 mmol) 4-(Trifluormethoxy)benzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 0,8 g (3,5 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,65 g Rohbase (121% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,64 g 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-trifluormethoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (41,7% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 178°C zersetzt.

Beispiel 17

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-furan-3-ylcyclohexanol, Hydrochlorid

[0083] 1,0 g (6,8 mmol) 3-Bromfuran wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Stickstoff mit einem Trockenisopropanol-Bad auf -70 °C gekühlt. Unter Rühren wurden 5,1 ml (8,1 mmol) n-Butyllithium (1,6 M in Hexan)

EP 1 043 307 B1

so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -60°C stieg. Es wurde 30 Minuten nachgerührt und dann 1,57 g (6,8 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, bei Eisbadkühlung zugetropft und innerhalb zwei Stunden auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,15 g Rohbase (106% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 3 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,29 g Rohbase (63,4% der Theorie) erhalten, die auf eine 4 x 30 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Diisopropylether/Methanol 4,7:0,3 ergab 0,33 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,28 g 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-furan-3-ylcyclohexanol, Hydrochlorid (12,4% der Theorie) erhalten wurden, das sich beim Erhitzen ab 130°C zersetzt.

Beispiel 18

1-Butyl-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

[0084] 2,43 g (7,2 mmol) 1-Bromnaphthalin-2-yloxy-tert.-butyldimethylsilan wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und im Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -70°C gekühlt. Unter Rühren und Stickstoff wurden 5,4 ml (8,6 mmol) n-Butyllithium (1,6 M in Hexan) zugetropft und 30 Minuten nachgerührt. 2,7 g (7,2 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, wurden zugetropft und der Ansatz innerhalb von zwei Stunden auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,65 g Rohbase erhalten (223% der Theorie), die mit 10 ml n-Hexan, 9 ml Methanol und 4,7 ml Salzsäure (2 N) versetzt wurden. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, das Methanol am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) abdestilliert, die Lösung mit Natriumcarbonatlösung (1 M) alkalisch gestellt (pH ca. 9) und bei RT dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,34 g Rohbase (53,4% der Theorie) erhalten, die auf eine 3,5 x 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 2:3 ergab 0,23 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,13 g 1-Butyl-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (5,5 % der Theorie) erhalten wurden, das sich beim Erhitzen ab 110°C zersetzt.

Beispiel 19

(-)-1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid und

(+)-1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid

[0085] 0,78 g (32,1 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 7,13 g (31,0 mmol) 1-Brom-3,4-dichlorbenzol, gelöst in 20 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendetem Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 6,0 g (26,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 10,4 g Rohbase (106% der Theorie) erhalten.

[0086] 1,96 g (5,2 mmol) dieser Base wurden in 20 ml 2-Butanon gelöst, 0,78 g L(+)-Weinsäure (5,2 mmol) zugegeben, unter Erwärmen gelöst und eine Woche bei 4°C gelagert, wobei ein weißer Niederschlag entstand. Dieser wurde abfiltriert, mehrmals mit wenig 2-Butanon und Ether gewaschen, in 20 ml Wasser gelöst, mit 2 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt und dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 0,69 g (1,8 mmol) Rohbase erhalten. Die optische Reinheit wurde per HPLC bestimmt. Die Rohbase wurde in Hexan-Isopropanol-Diethylamin (990 : 10 : 1) gelöst (0,1 Vol.%), hiervon 20 µl eingespritzt und mit dem Fließmittel Hexan/Isopropanol/Diethylamin (990 : 10 : 1) bei einem Fluß von 1 ml/min über eine Säule Chiracel OD 250 x 4,6 mm mit Vorsäule (Firma Daicel) eluiert. Detektiert wurde bei einer Wellenlänge von 254 nm. Der Reinheitsgrad lag bei 98,8

EP 1 043 307 B1

%ee. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,32 g (0,77 mmol) (-)-1-(3, 4-Dichlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (29, 7% der Theorie) mit einem Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = -27,9$ ($c = 1,097$ in Methanol) erhalten.

[0087] Die Mutterlauge des abfiltrierten Base/Weinsaure-Gemisches wurde eingeeengt und wie bei dem zuvor erhaltenen Niederschlag die Base mit Natronlauge freigesetzt und anschließend ein Hydrochlorid mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon gefällt. Hieraus wurde wiederum mit Natronlauge die Base freigesetzt und 0,62 g (1,6 mmol) Rohbase erhalten. Diese Rohbase wurde in 6 ml 2-Butanon gelöst, 0,25 g (1,6 mmol) D(-)-Weinsäure zugegeben, die entstandene Fällung abfiltriert, mehrmals mit wenig 2-Butanon und Ether gewaschen, in 20 ml Wasser gelöst, mit 2 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt und dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 0,33 g (0,87 mmol) Rohbase erhalten. Die optische Reinheit wurde wie oben per HPLC bestimmt. Der Reinheitsgrad lag bei 98,5 %ee. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,12 g (0,29 mmol) (+)-1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (11,1% der Theorie) mit einem Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = +27,3$ ($c = 1,081$ in Methanol) erhalten.

Beispiel 20

4-[2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]-phenol, Hydrochlorid

[0088] 0,38 g (15,5 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Tetrahydrofuran p.a. gerührt. Es wurden 3,81 g (15,5 mmol) 1-(4-Bromphenoxy)-1-ethoxyethan, gelöst in 5 ml Tetrahydrofuran, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei 55°C nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 80 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 5,25 g Rohbase erhalten, die in 20 ml Ether gelöst und mit 10 ml Salzsäure (1 N) versetzt wurde. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und soviel Natriumhydrogencarbonat zugegeben, bis ein pH von ca. 8 erreicht war. Es wurde dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,96 g Rohbase (46,3% der Theorie) erhalten, aus der mit 0,49 ml Salzsäure (32 m%) und 20 ml Aceton 1,8 g des 4-[2-(Dimethylaminophenyl-methyl-1-hydroxycyclohexyl)]phenol, Hydrochlorid erhalten wurden (38,6% der Theorie), das sich beim Erhitzen ab 140°C zersetzt.

Beispiel 21

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-naphthalin-2-ylcyclohexanol, Hydrochlorid

[0089] Zu 1,37 g (14,2 mmol) trockenem Magnesiumchlorid, gelöst in 35 ml Tetrahydrofuran, wurden unter Stickstoff 1,01 g (25,9 mmol) Kalium gegeben und unter Rühren auf 65°C erwärmt. Die Suspension wurde drei Stunden zum Rückfluß erhitzt, 2,99 g (14,0 mmol) 2-Bromnaphthalin, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, zugetropft, 1,5 Stunden weitergerührt, auf RT abgekühlt, anschließend 2,65 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, zugetropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 80 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 4,2 g Rohbase (102% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 3 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,42 g 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-naphthalin-2-ylcyclohexanol, Hydrochlorid (9,2% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 240°C zersetzt.

EP 1 043 307 B1

Beispiel 22

2-[Dimethylamino-(4-trifluormethylphenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

N,N,N',N'-Tetramethyl-C-(4-trifluormethylphenyl)methandiamin

[0090] Zu 55 g (0,315 mol) 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd wurden unter Rühren und Eisbadkühlung 81 ml (0,632 mol) Diniethylaminlösung (40 m% in Wasser) gegeben und 15 Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Kaliumcarbonatlösung und festes Kaliumcarbonat zugegeben, bis ein pH von ca. 9 erreicht war. Es wurde dreimal mit je 300 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Auf diese Weise wurden 68,3 g N,N,N',N'-Tetramethyl-C-(4-trifluormethylphenyl)methandiamin (87,8% der Theorie) erhalten.

2. Stufe

2-[Dimethylamino-(4-trifluormethylphenyl)methyl]cyclohexanon

[0091] 63 g (256 mmol) N,N,N',N'-Tetramethyl-C-(4-trifluormethylphenyl)methandiamin aus Stufe 1 wurden in 450 ml Ether gelöst und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Unter Stickstoff wurden 18,3 ml (256 mmol) Acetylchlorid zugetropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Der Ansatz wurde mit einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -70 °C gekühlt, 38,7 g (256 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen, gelöst in 300 ml Dichlormethan, zugetropft, die Mischung innerhalb von drei Stunden auf -30°C erwärmt und 15 Stunden bei dieser Temperatur gelagert. Zur Aufarbeitung wurden 200 ml halbkonzentrierte Salzsäure zugegeben und 5 Minuten nachgerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Lösung bei RT mit 150 ml Ether extrahiert, mit 400 ml Ammoniaklösung (5 Vol.%) versetzt und schnell dreimal mit je 400 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Auf diese Weise wurden 63,1 g Rohbase (82,4% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 51,4 g des Hydrochlorid von 2-[Dimethylamino-(4-trifluormethylphenyl)methyl]cyclohexanon (59,8% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 139 - 140°C erhalten.

3. Stufe

2-[Dimethylamino-(4-trifluormethylphenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

[0092] 0,29 g (12,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,42 g (12,0 mmol) 3-Methoxybenzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (10,0 mmol) des nach Stufe 2 hergestellten 2-[Dimethylamino-(4-trifluormethylphenyl)methyl]cyclohexanons wurden in 5 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 5,60 g Rohbase (133% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 3,26 g 2-[Dimethylamino-(4-trifluormethylphenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid (70,9% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 133°C zersetzt.

Beispiel 23

1-(4-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-cyclohexanol, Hydrochlorid

[0093] 0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,99 g (15,6 mmol) 4-Chlorbenzylbromid, gelöst in 15 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden

EP 1 043 307 B1

4,48 g Rohbase (96,5% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,74 g 1-(4-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-cyclohexanol, Hydrochlorid (34,0% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 208°C zersetzt.

5 **Beispiel 24**

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-fluorbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

10 **[0094]** 0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Ether p. a. gerührt. Es wurden 1,85 g (15,6 mmol) 2-Fluorbenzylbromid, gelöst in 15 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte 15 wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 3,50 g Rohbase (79,0% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,75 g 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-fluorbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (35,7% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 175°C zersetzt.

20 **Beispiel 25**

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluorbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

25 **[0095]** 0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspanne wurden in 15 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,87 g (15,6 mmol) 4-Fluorbenzylbromid, gelöst in 15 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte 30 wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 4,51 g Rohbase (102% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,59 g 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluorbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (52,8% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 203°C zersetzt.

35 **Beispiel 26**

1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid

40 **[0096]** 0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Tetrahydrofuran p.a. gerührt. Es wurden 3,39 g (15,6 mmol) 1-Brom-2,5-dimethoxybenzol, gelöst in 15 ml Tetrahydrofuran, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde 1,5 Stunden bei 65°C nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte 45 wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 5,17 g Rohbase (108% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 4,43 g 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (84,2% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt über 240°C erhalten.

50 **Beispiel 27**

1-(2-Chlor-4-fluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid

55 **[0097]** 0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p. a. gerührt. Es wurden 2,79 g (15,6 mmol) 2-Chlor-4-fluorbenzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbad-

EP 1 043 307 B1

kühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 4,52 g Rohbase (92,8% der Theorie) erhalten. Die Rohbase wurde in 45 ml 2-Butanon und etwas Essigsäureethylester gelöst, nacheinander 0,11 ml (6,0 mmol) Wasser und 1,52 ml (12,0 mmol) Chlortrimethylsilan zugegeben und der Ansatz 15 Stunden bei RT aufbewahrt. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) abdestilliert, der Rückstand in 20 ml Ether aufgenommen, der zurückbleibende Feststoff abfiltriert, mit kleinen Portionen Ether gewaschen und im Ölpumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurden 4,45 g 1-(2-Chlor-4-fluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (83,2% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 100°C zersetzt.

Beispiel 28

1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid

[0098] 0,33 g (13,5 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,46 g (13,5 mmol) 4-tert.-Butylbenzylchlorid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 4,18 g Rohbase (98,1% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,16 g 1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (46,2% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 227 - 229°C erhalten.

Beispiel 29

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-fluorbenzyl) cyclohexanol, Hydrochlorid

[0099] 0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,89 g (15,6 mmol) 3-Fluorbenzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 4,59 g Rohbase (104 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 40 ml Wasser und 5 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 40 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 3,42 g Rohbase (77,2% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,72 g 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-fluorbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (55,5% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 146 - 147°C erhalten.

Beispiel 30

1-(2-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

[0100] 0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,0 ml (15,6 mmol) 2-Chlorbenzylchlorid, gelöst in 15 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 4,50 g Rohbase (97,0% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 40 ml Wasser und 5 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 40 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet,

EP 1 043 307 B1

filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Man erhielt 2,90 g Rohbase, die auf eine 3,5 x 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 2:5 ergab 1,59 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,75 g 1-(2-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenyl-methyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (34,2% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 130°C zersetzt.

Beispiel 31

1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-[dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

[0101] 2,61 g (13,0 mmol) 4-Brom-1,2-methylenedioxybenzol wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Stickstoff mit einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -70 °C gekühlt. Unter Rühren wurden 7,9 ml (13,0 mmol) n-Butyllithium (1,6 M in Hexan) so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -60°C stieg. Es wurde 30 Minuten nachgerührt und dann 3,0 g (10,8 mmol) des nach Beispiel 9 hergestellten 2-(Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl)cyclohexanons, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, bei Eisbadkühlung zugetropft und innerhalb zwei Stunden auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 4,10 g Rohbase (98,8% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,96 g 1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-[dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (43,2% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 109°C zersetzt.

Beispiel 32

1-(3-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

[0102] 0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,0 ml (15,6 mmol) 3-Chlorbenzylchlorid, gelöst in 15 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst; bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Aniliniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 4,55 g Rohbase (98,0% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 40 ml Wasser und 5 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 40 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Man erhielt 2,87 g Rohbase, die mit 5 ml Essigsäureethylester/n-Hexan 2:5 versetzt wurden. Der unlösliche Rückstand wurde abfiltriert und getrocknet. Man erhielt 2,11 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,68 g 1-(3-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (32,8 % der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 185 - 188°C gefällt wurde.

Beispiel 33

1-(2,4-Dichlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

[0103] 0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 3,04 g (15,6 mmol) 2,4-Dichlorbenzylchlorid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 2,14 g Rohbase (97,0% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 3 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,19 g Rohbase erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,45 g 1-(2,4-Dichlorbenzyl)-2-(dimethylamino-

EP 1 043 307 B1

phenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (8,1% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 140°C zersetzt.

Beispiel 34

1-Benzyl-2-[dimethylaminophenyl-(3-phenoxyphenyl)methyl]-cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

2-[Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanon

[0104] Zu 67 ml (66,6 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 2,47 g (30,3 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 8,4 ml (60,5 mmol) Triethylamin und 8,4 ml (66,6 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 6,0 ml (30,3 mmol) 3-Phenoxybenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 4,58 g (30,3 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 45 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 45 ml Ether gewaschen und mit 115 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol. %) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 45 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeeengt. Auf diese Weise wurden 7,41 g Rohbase (75,7 % der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 4,83 g des Hydrochlorids von 2-[Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)-methyl]cyclohexanon (44,4% der Theorie) erhalten.

2. Stufe

1-Benzyl-2-[dimethylaminophenyl-(3-phenoxyphenyl)methyl]-cyclohexanol, Hydrochlorid

[0105] 0,27 g (11,1 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,90 g (11,1 mmol) Benzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. Aus 3,7 g (11,4 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von 2-[Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanon wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol. %) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeeengt. 3,0 g (9,3 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 3,51 g Rohbase (91,1% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol. %) die Base freigesetzt, dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 2,55 g Rohbase (65,9% der Theorie) erhalten, die auf eine 5 x 33 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester /n-Hexan 1:4 ergab 1,92 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,51 g 1-Benzyl-2-[dimethylaminophenyl-(3-phenoxyphenyl)-methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (12,1% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 189 - 190°C erhalten wurden.

Beispiel 35

1-Benzyl-2-[dimethylaminophenyl]-(3-methoxyphenyl)methyl]-cyclohexanol, Hydrochlorid

[0106] 0,32 g (13,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,22 g (13,0 mmol) Benzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (10,8 mmol) des nach Beispiel 9 hergestellten 2-[Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)-methyl]cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 3,58 g Rohbase (93,7% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hy-

EP 1 043 307 B1

drochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 3,2 g Rohbase (76,2% der Theorie) erhalten, die auf eine 5 x 33 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1:4 ergab 1,69 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,60 g 1-Benzyl-2-[dimethylaminophenyl-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (38,0% der Theorie) mit einem Schmelzbereich von 101 - 115°C erhalten wurden.

Beispiel 36

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid

[0107] 0,33 g (13,5 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,62 g (13,5 mmol) 3-Chlormethylbenzotrifluorid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,60 g (11,2 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 4,49 g Rohbase (104% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 3,49 g Rohbase erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,80 g 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (37,4% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 184 - 186°C erhielt.

Beispiel 37

2-[Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl) cyclohexanol, Hydrochlorid

[0108] 0,32 g (13,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,61 g (13,0 mmol) 3-Methoxybenzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (10,8 mmol) des nach Beispiel 9 hergestellten 2-[Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 3,87 g Rohbase (101% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 2,34 g Rohbase (61,2 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,04 g 2-[Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid (48,4% der Theorie) erhalten wurden, das sich beim Erhitzen ab 75°C zersetzt.

Beispiel 38

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-naphthalin-2-yl-cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon

[0109] Zu 471 ml (469 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 17,4 g (213 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 60 ml (427 mmol) Triethylamin und 60 ml (469 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 24 ml (213 mmol) 2-Chlorbenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit

EP 1 043 307 B1

einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 34 ml (213 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 300 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 300 ml Ether gewaschen und mit 770 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 300 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeeengt. Auf diese Weise wurden 38,3 g Rohbase (67,5% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 33,6 g des Hydrochlorids von 2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-cyclohexanon (52,0% der Theorie) erhalten.

2. Stufe

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-naphthalin-2-yl-cyclohexanol, Hydrochlorid.

[0110] 0,27 g (11,1 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p. a. gerührt. Es wurden 2,32 g (11,1 mmol) 2-Bromnaphthalin, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. Aus 3,0 g (11,2 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von 2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeeengt. 2,50 g (9,3 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eiskühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eiskühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 4,05 g Rohbase (110 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 2,2 g Rohbase (60,0 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 26 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1:4 ergab 0,95 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,47 g 2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-naphthalin-2-ylcyclohexanol, Hydrochlorid (11,3% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt über 230°C erhalten wurden.

Beispiel 39

1-Benzyl-2-[(3,4-dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

2-[(3,4-Dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon

[0111] Zu 214 ml (214 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 7,92 g (97,1 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 27 ml (194 mmol) Triethylamin und 27 ml (214 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 17,0 g (97,1 mmol) 3,4-Dichlorbenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt, 14,7 g (97,1 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 130 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 125 ml Ether gewaschen und mit 300 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 125 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeeengt. Auf diese Weise wurden 26,6 g Rohbase (91, % der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 26,7 g des Hydrochlorids von 2-[(3,4-Dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon (81,8% der Theorie) erhalten.

2. Stufe

1-Benzyl-2-[(3,4-dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

[0112] Aus 3,5 g (10,4 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von 2-[(3,4-Dichlorphenyl)dimethylamino-

EP 1 043 307 B1

methy]l-cyclohexanon wurde mit 30 ml Wasser und 10 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingengt. 3,0 g (10,0 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 6,0 ml (12,0 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingengt. Es wurden 3,05 g Rohbase (77, 9% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,88 g 1-Benzyl-2-[(3,4-dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (67, 1% der Theorie) erhalten wurden, das sich beim Erhitzen ab 200°C zersetzt.

Beispiel 40

2-[(3,4-Dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenethylcyclohexanol, hydrochlorid

[0113] 3,0 g (10,0 mmol) des nach Beispiel 39 hergestellten 2-[(3,4-Dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanons wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 12,0 ml (12,0 mmol) Phenethylmagnesiumchlorid (1 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingengt. Man erhielt 3,88 g Rohbase (95,5% der Theorie), aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon nach Zugabe von 30 ml n-Hexan ein Öl erhalten wurde. Nach Dekantieren der Lösemittel wurde das Öl in 5 ml Wasser und 20 ml Ether gerührt, die entstandene Fällung abfiltriert und getrocknet. Auf diese Weise wurden 3,04 g 2-[(3,4-Dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid (68,7% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 130°C zersetzt.

Beispiel 41

1-Benzyl-2-[dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

2-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]cyclohexanon

[0114] Zu 532 ml (532 mmol) Natriumnitridlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 19,7 g (242 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 67 ml (483 mmol) Triethylamin und 67 ml (532 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 30,0 g (242 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 36,6 g (242 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 300 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 250 ml Ether gewaschen und mit 750 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 250 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingengt. Auf diese Weise wurden 51,0 g Rohbase (84,6% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 41,7 g des Hydrochlorids von 2-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]cyclohexanon (60,3% der Theorie) erhalten.

2. Stufe

1-Benzyl-2-[dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

[0115] Aus 3,2 g (11,2 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von 2-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]cyclohexanon wurde mit 30 ml Wasser und 10 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingengt. 2,69 g (10,8 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 6,5 ml (12,9 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte

EP 1 043 307 B1

wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 3,42 g Rohbase (84,1 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 2,89 g Rohbase (78,6% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,58 g 1-Benzyl-2-[dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (63,3 % der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 178°C erhalten wurden.

Beispiel 42

2-[(3-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

2-[(3-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon

[0116] Zu 94 ml (94 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 3,48 g (42,7 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 12 ml (85,4 mmol) Triethylamin und 12 ml (94 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 4,8 ml (42,7 mmol) 3-Chlorbenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 6,9 ml (42,7 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 60 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 60 ml Ether gewaschen und mit 150 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.% alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 60 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeeengt. Es wurden 8,97 g Rohbase (79,1% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 90 ml Wasser und 15 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 7,05 g Rohbase (62,1% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 7,38 g des Hydrochlorids von 2-[(3-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon) 57,2% der Theorie) erhalten wurden.

2. Stufe

2-[(3-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

[0117] Aus 2,5 g (8,27 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von 2-[(3-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeeengt. 2,0 g (7,5 mmol) dieser Base wurden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 4,5 ml (9,0 mmol) Phenylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 2,30 g Rohbase (88,8% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,18 g 2-[(3-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid (76,2% der Theorie) erhalten wurden, das sich beim Erhitzen ab 139°C zersetzt.

Beispiel 43

1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(3-dimethylaminophenylmethyl)-1-cyclohexanol, Hydrochlorid

[0118] 0,76 g (31,2 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurde ein Gemisch aus 1,34 ml (15,6 mmol) Dibrommethan und 3,52 g 1-Brom-2,4-dichlorbenzol, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (15,6 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eis-

EP 1 043 307 B1

badkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingengt. Es wurden 4,92 g Rohbase (100 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 40 ml Wasser und 5 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 40 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingengt. Es wurden 4,53 g Rohbase erhalten, die auf eine 3,5 x 30 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1:4 ergab 2,74 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,46 g 1-(2, 9-Dichlorphenyl)-2-(3-dimethylaminophenylmethyl)-1-cyclohexanol, Hydrochlorid (45, 6% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 192 - 195°C erhalten wurden.

Beispiel 44

1-Benzyl-2-[(3-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl] cyclohexanol, Hydrochlorid

[0119] 2,0 g (7,5 mmol) des nach Beispiel 42 hergestellten 2-[(3-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanons wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 4,5 ml (9,0 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingengt. Es wurden 2,61 g Rohbase (97,0% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1, 24 g 1-Benzyl-2-[(3-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (41,8% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 161 - 163°C erhalten wurden.

Beispiel 45

1-Benzyl-2-[(2-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

[0120] 0,27 g (11,3 mmol) Magnesiumspane wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,93 g (11,3 mmol) Benzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,5 g (9,4 mmol) des nach Beispiel 38 hergestellten 2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingengt. Es wurden 3,18 g Rohbase (94,4% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol. %) die Base freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingengt. Es wurden 1,93 g Rohbase erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1:4 ergab 0,92 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0, 43 g 1-Benzyl-2-[(2-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (11,5% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 170°C erhalten wurden.

Beispiel 46

1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(3,4-dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

[0121] 0,24 g (9,9 mmol) Magnesiumspane wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,81 g (9,9 mmol) 4-tert.-Butylbenzylchlorid, gelöst in 5 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,48 g (8,3 mmol) des nach Beispiel 39 hergestellten 2-[(3,4-Dichlorphenyl)-dimethylaminomethyl]cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingengt. Es wurden 3,69 g Rohbase (99,6% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,54 g 1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(3,4-dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (38,3% der

EP 1 043 307 B1

Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 210°C zersetzt.

Beispiel 47

5 2-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

[0122] 0,29 g (12,1 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,35 g (12,1 mmol) 3-Chlorbenzotrifluorid, gelöst in 5 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,51 g (10,1 mmol) des nach Beispiel 41 hergestellten 2-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]cyclohexanons wurden in 5 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15
10 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,15 g Rohbase (101% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 3/10 g 2-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (69,1% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 210°C zersetzt.
15

Beispiel 48

20 2-(Dimethylaminophenylmethyl)bicyclohexyl-1-ol, Hydrochlorid

[0123] 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 7,8 ml (15,6 mmol) Cyclohexylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,03 g Rohbase (98,5% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,22 g 2-(Dimethylaminophenylmethyl)bicyclohexyl-1-ol, Hydrochlorid (48,5% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 222 - 223°C erhalten wurden.
30

Beispiel 49

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

[0124] 0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Tetrahydrofuran p.a. gerührt. Es wurden 2,44 g (15,6 mmol) 4-Methoxybenzylchlorid, gelöst in 15 ml Tetrahydrofuran, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde 1,5 Stunden bei 65°C nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,26 g Rohbase (93,0% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,87 g 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (56,8% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 130°C zersetzt.
45

Beispiel 50

1-(2,4-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

[0125] 0,29 g (11,9 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,47 g (11,9 mmol) 2,4-Difluorbenzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,30 g (9,9 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,78 g Rohbase (49,9 % der Theorie) erhalten. Die wässrige Lösung wurde noch dreimal mit je 15 ml Ether und je 15 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsver-
50
55

EP 1 043 307 B1

dampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,31 g Rohbase (36,7 % der Theorie) erhalten. Aus beiden Basen wurde nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon das Hydrochlorid gefällt. Man erhielt aus der ersten Base 0,95 g 1-(2,4-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (20,2 % der Theorie), aus der zweiten Base 1,27 g 1-(2,4-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (32,4 % der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 178 °C.

Beispiel 51

1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(2-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

[0126] 0,22 g (9,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,65 g (9,0 mmol) 4-tert.-Butylbenzylchlorid, gelöst in 5 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,0 g (7,5 mmol) des nach Beispiel 38 hergestellten 2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 2,50 g Rohbase (80,1 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,03 g 1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(3-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (30,5 % der Theorie) mit einem Schmelzpunkt über 225 °C erhalten wurden.

Beispiel 52

2-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid

[0127] 2,0 g (6,2 mmol) des nach Beispiel 34 hergestellten 2-[Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanons wurden in 9 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 7,4 ml (9,0 mmol) Phenethylmagnesiumchlorid (1 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 2,55 g Rohbase (96,0 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,51 g Rohbase (56,8 % der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,31 g 2-[Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid (45,2 % der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 120 °C zersetzt.

Beispiel 53

2-[Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

[0128] 0,18 g (7,44 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,44 g (7,44 mmol) 3-Chlormethylbenzotrifluorid, gelöst in 5 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,0 g (6,2 mmol) des nach Beispiel 34 hergestellten 2-[Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 2,85 g Rohbase (95,3 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 0,94 g Rohbase (31,4 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,35 g 2-[Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (10,8 % der Theorie) erhalten wurden. Zur Reinigung wurde das Hydrochlorid mit 120 ml Cyclohexan bei 50 °C gerührt, im Eisbad abgekühlt, dekantiert und der Rückstand getrocknet. Auf diese Weise wurden 0,27 g Hydrochlorid (8,4 % der Theorie) erhalten.

EP 1 043 307 B1

Beispiel 54

1-(2,5-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

5 [0129] 0,29 g (11,9 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,47 g (11,9 mmol) 2,5-Difluorbenzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,30 g (9,9 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl) cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung
10 zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 3,49 g Rohbase (97,8. % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 10 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 2,75 g Rohbase (77,0% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,21 g 1-(2,5-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl) cyclohexanol, Hydrochlorid (56, 4% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 219 - 221°C erhalten wurden.

20 Beispiel 55

1-(3,4-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

25 [0130] 0,29 g (11,9 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,47 g (11,9 mmol) 3,4-Difluorbenzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,30 g (9,9 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl) cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 3,58 g Rohbase (100% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 10 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 2,31 g Rohbase (64,7% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,0 g 1-(3,4-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (51,0 % der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 185 - 188°C erhalten wurden.

40 Beispiel 56

1-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid

45 [0131] 0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,79 g (15,6 mmol) 2-Chlor-6-fluorbenzylchlorid, gelöst in 10 ml Ether, so zugebrotpft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,00 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 4,92 g
50 Rohbase (101 % der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 3,28 g 1-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (61,2% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 225°C zersetzt.

Beispiel 57

55

1-(2,3-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

[0132] 0,41 g (16,8 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 3,47 g (16,8 mmol)

EP 1 043 307 B1

2,3-Difluorbenzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,23 g (14,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl) cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 5,13 g Rohbase (102% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,67 g 1-(2,3-Di-fluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (30,0% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 140°C zersetzt.

Beispiel 58

1-Benzyl-2-[(4-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

2-[(4-Chlorphenyl)dimethylamino methyl]cyclohexanon

[0133] Zu 407 ml (407 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 15,1 g (185 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 52 ml (370 mmol) Triethylamin und 52 ml (407 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 26,0 g (185 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 12,0 ml (185 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 280 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 280 ml Ether gewaschen und mit 700 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 280 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Es wurden 16,2 g Rohbase (33,0% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 14,8 g des Hydrochlorids von 2-[(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl] cyclohexanon (57, 2% der Theorie) erhalten wurden.

2. Stufe

1-Benzyl-2-[(4-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

[0134] Aus 2,5 g (8,27 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von 2-[(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl] cyclohexanon wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 1,80 g (6,75 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 4,05 ml (8,13 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Es wurden 2,30 g Rohbase (94,9% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,24 g 1-Benzyl-2 [(4-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (46,7% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 130°C zersetzt.

Beispiel 59

1-Dimethylamino-3-ethyl-2-methyl-1, 5-diphenylpentan-3-ol, Hydrochlorid

1. Stufe

1-(1-Ethylpropenyl)pyrrolidin

[0135] Zu 40 g (0,464 mol) 3-Pentanone, gelöst in 1600 ml n-Pentan, wurden 99 g (1,39 mol) Pyrrolidin, gelöst in 460 ml n-Pentan, getropft und die Lösung mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt. Innerhalb einer Stunde wurden 48,4 g (0,255 mol) Titan-tetrachlorid, gelöst in 480 ml n-Pentan, bei 0 - 10°C zugetropft, zwei Stunden bei RT nachgerührt und die Suspension filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt und auf diese Weise 44,3 g 1-(1-Ethylpropenyl)pyrrolidin (68,6% der Theorie) erhalten.

EP 1 043 307 B1

2. Stufe

1-Dimethylamino-2-methyl-1-phenylpentan-3-on

[0136] Zu 700 ml (700 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 25,9 g (318 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 89 ml (636 mmol) Triethylamin und 89 ml (700 mmol) Chlortrimethylsilan zugegeben und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 33,8 g (318 mmol) Benzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 44,3 g (318 mmol) 1-(1-Ethylpropenyl)pyrrolidin aus Stufe 1 zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 480 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 480 ml Ether gewaschen und mit 1200 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 480 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeeengt. Es wurden 51,3 g Rohbase (73,6 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 26,5 g des Hydrochlorids von 1-Dimethylamino-2-methyl-1-phenylpentan-3-on (32,6% der Theorie) erhalten wurden.

3. Stufe

1-Dimethylamino-3-ethyl-2-methyl-1,5-diphenylpentan-3-ol, Hydrochlorid

[0137] Aus 2,5 g (9,77 mmol) des nach Stufe 2 erhaltenen Hydrochlorids von 1-Dimethylamino-2-methyl-1-phenylpentan-3-on wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeeengt. 1,90 g (8,7 mmol) dieser Base wurden in 13 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 10,4 ml (10,4 mmol) Phenethylmagnesiumchlorid (1 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,96 g Rohbase (69,6% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 0,72 g Rohbase erhalten, die auf eine 3,5 x 25 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1:4 ergab 0,41 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,19 g 1-Dimethylamino-3-ethyl-2-methyl-1,5-diphenylpentan-3-ol, Hydrochlorid (6,0% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 63 - 66°C erhalten wurden.

Beispiel 60

1-(2-Chlorbenzyl)-2-[(2-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-Cyclohexanol, Hydrochlorid

[0138] 0,22 g (9,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,45 g (9,0 mmol) 2-Chlorbenzylchlorid, gelöst in 5 ml Ether, so zugegeben, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,00 g (7,5 mmol) des nach Beispiel 38 hergestellten 2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 2,57 g Rohbase (87,1% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 0,74 g Rohbase erhalten, die auf eine 3 x 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1:4 ergab 0,60 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,42 g 1-(2-Chlorbenzyl)-2-[(2-chlorbenzyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (12,9% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 146 - 147°C erhalten wurden.

EP 1 043 307 B1

Beispiel 61

1-Benzyl-2-[(4-bromphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

2-[(4-Bromphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon

[0139] Zu 71 ml (71 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 2,64 g (32,4 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 9,0 ml (65 mmol) Triethylamin und 9,0 ml (71 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 6,0 g (32,4 mmol) 4-Brombenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 5,2 ml (2,45 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 50 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 50 ml Ether gewaschen und mit 120 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol. %) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeeengt. Es wurden 7,37 g Rohbase (73,3% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 6,48 g des Hydrochlorids von 2-[(4-Bromphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon (57,6% der Theorie) erhalten wurden.

2. Stufe

1-Benzyl-2-[(4-bromphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

[0140] Aus 2,0 g (5,77 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von 2-[(4-Bromphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon wurde mit 20 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeeengt. 1,70 g (5,5 mmol) dieser Base wurden in 8,5 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 3,3 ml (6,6 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,91 g Rohbase (86,6% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,86 g 1-Benzyl-2-[(4-bromphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (35,9% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 151°C zersetzt.

Beispiel 62

2-[(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

[0141] 0,22 g (9,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,03 g (9,0 mmol) 4-Brombenzotrifluorid, gelöst in 5 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei R.T nachgerührt. 2,00 g (7,5 mmol) des nach Beispiel 58 hergestellten 2-[(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 2,65 g Rohbase (85,4 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol. %) die Base freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 0,50 g Rohbase (16,2% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,20 g 2-[(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (6,0% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt über 240°C erhalten wurden.

EP 1 043 307 B1

Beispiel 63

2-[(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(4-trifluor methylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

5 [0142] 0,22 g (9,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,76 g (9,0 mmol) 3-Chlor-methylbenzotrifluorid, gelöst in 5 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,00 g (7,5 mmol) des nach Beispiel 58 hergestellten 2-[(4-Chlorphenyl) dimethylaminomethyl]cyclohexanon wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung
10 zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,46 g Rohbase (45,6% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 15 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 0,33 g Rohbase (10,3% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,12 g 2-[(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (3,6% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 115°C zersetzt.

20 Beispiel 64

1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

[0143] 0,15 g (6,3 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,15 g (6,3 mmol) 4-tert.-Butylbenzylchlorid, gelöst in 5 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 1,70 g (5,3 mmol) des nach Beispiel 34 hergestellten 2-[Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl] cyclohexanons wurden in 5 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden
30 über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 2,01 g Rohbase (68,6% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 0,70 g Rohbase erhalten, die auf eine
35 3 x 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1:4 ergab 0,40 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,22 g 1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl] cyclohexanol, Hydrochlorid (8,2% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 1.92 - 195°C erhalten wurden, das sich beim Erhitzen ab 92°C zersetzt.

40 Beispiel 65

4-{Dimethylamino-[2-hydroxy-2(4-trifluormethylphenyl)-cyclohexyl)methyl]benzonitril, Hydrochlorid

1. Stufe

45

4-[Dimethylamino-(2-oxocyclohexyl)methyl]benzonitril

[0144] Zu 75 ml (75 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 2,8 g (34,3 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 9,6 ml (68,6 mmol) Triethylamin und 9,5 ml (75,5 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 4,50 g (34,3 mmol) 4-Cyanobenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 5,5 ml (34,3 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 50 ml konzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 50 ml Ether gewaschen und mit 130 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeeengt. Es wurden 8,2 g Rohbase (93% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 6,75 g des Hydrochlorids von 4-[Dimethylamino-(2-oxocyclohexyl)methyl] benzonitril (67,2% der Theorie) erhal-

EP 1 043 307 B1

ten wurden.

2. Stufe

5 4-{Dimethylamino-[2-hydroxy-2-(4-trifluormethylphenyl)-cyclohexyl]methyl}benzonitril, Hydrochlorid

[0145] 0,34 g (14,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 3,16 g (14,0 mmol) 4-Brombenzotrifluorid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. Aus 3,5 g (12,0 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von 4-[Dimethylamino-(2-oxocyclohexyl)methyl]benzonitril wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeeengt. 3,0 g (11,7 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 3,52 g Rohbase (74,7% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,17 g 4-{Dimethylamino-[2-hydroxy-2-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexyl]methyl}benzonitril, Hydrochlorid (3,3% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt über 250°C erhalten wurden.

Bispiel 66

2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

25 1. Stufe

2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanon

[0146] Zu 183 ml (183 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 6,79 g (83,2 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 23 ml (166 mmol) Triethylamin und 23 ml (183 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 10,0 g (83,2 mmol) 2-Tolualdehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 13,4 ml (83,2 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 125 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 125 ml Ether gewaschen und mit 310 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 125 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeeengt. Es wurden 11,8 g Rohbase (57,8 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 10,4 g des Hydrochlorids von 2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanon (44,4 % der Theorie) erhalten wurden.

40 2. Stufe

2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

[0147] Aus 3,0 g (10,6 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von 2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanon wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeeengt. 2,50 g (10,2 mmol) dieser Base wurden in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 6,1 ml (12,2 mmol) Phenylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 3,12 g Rohbase (94,5% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,97 g 2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid (53,7% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 137°C zersetzt.

EP 1 043 307 B1

Beispiel 67

1-Benzyl- 2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanol, Hydrodilorid

5 [0148] 2,0 g (7,5 mmol) des nach Beispiel 66 hergestellten 2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 6,1 ml (12, 2 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 158 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 3,39 g Rohbase (98,5 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,83 g 1-Benzyl-2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (21,8 % der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 180 - 183°C erhalten wurden.

Beispiel 68

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

15 [0149] 0,32 g (13,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2, 58 g (13,0 mmol) 1-Brom-3-phenylpropan, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,50 g (10,8 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 3,73 g Rohbase (98,2 % der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,92 g 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (67,7 % der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 90°C zersetzt.

Beispiel 69

30 2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(4-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

[0150] 0,22 g (9,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,83 g (9,0 mmol) 1-(2-Bromomethyl)-4-fluorbenzol, gelöst in 5 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,00 g (7,5 mmol) des nach Beispiel 38 hergestellten 2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 2,85 g Rohbase (97,2% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,74 g 2-[(2-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(4-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (54,1% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 170°C zersetzt.

Beispiel 70

45 2-[Dimethylaminothiophen-2-ylmethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

50 2-[Dimethylaminothiophen-2-ylmethyl]cyclohexanon

[0151] Zu 118 ml (118 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 4,36 g (53,5 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 15 ml (107 mmol) Triethylamin und 15 ml (118 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 6,0 g (53,5 mmol) Thiophen-2-carboxaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 8,6 ml (53,5 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 80 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 80 ml Ether gewaschen und mit 200 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol. %)

EP 1 043 307 B1

alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 80 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeeengt. Es wurden 8,09 g Rohbase von 2-(Dimethylaminothiophen-2-ylmethyl)cyclohexanon (63,7% der Theorie) erhalten.

2. Stufe

2-(Dimethylaminothiophen-2-ylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

[0152] 0,31 g (12,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,46 g (12,6 mmol) 3-Chlormethylbenzotrifluorid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,50 g (10,5 mmol) des nach Stufe 1 hergestellten 2-(Dimethylaminothiophen-2-ylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 3,33 g Rohbase (79,6% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 0,63 g Rohbase (15,0% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,39 g 2-[Dimethylaminothiophen-2-ylmethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (8,5% der Theorie) erhielt, das sich ab 98°C zersetzt.

Beispiel 71

Methyl-4-[2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]benzoat, Hydrochlorid

[0153] Zu 2,72 g (10,4 mmol) Methyl-4-iodbenzoat, gelöst in 20 ml Ether und mit einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -40°C gekühlt, wurden 5,6 ml (10,4 mmol) Isopropylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Ether) getropft und eine Stunde nachgerührt. 2,0 g (8,65 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei -40°C zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 3,19 g Rohbase (100% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 3,49 g Methyl-4-[2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]benzoat, Hydrochlorid (57,3 % der Theorie) erhielt, das sich ab 140°C zersetzt.

Beispiel 72

1-Benzyl-2-(dimethylaminophenylmethyl)-4-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

1-(4-Phenylcyclohex-1-enyl)pyrrolidin

[0154] Zu 30,0 g (0,172 mol) 4-Phenylcyclohexanon, gelöst in 860 ml n-Hexan, wurden 36,8 g (0,517 mol) Pyrrolidin, gelöst in 170 ml n-Hexan, getropft und die Lösung mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt. Innerhalb einer Stunde wurden 18,0 g (0,095 mol) Titan-tetrachlorid, gelöst in 140 ml n-Hexan, bei 0 - 10°C zugetropft, zwei Stunden bei RT nachgerührt und die Suspension filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt und das zurückbleibende Öl zur Reinigung bei weniger als 1 mbar destilliert; die Hauptfraktion siedete bei 135°C. Es wurden 22,2 g Rohprodukt erhalten, die wegen unvollständigen Umsatzes erneut in der Kälte mit 27,2 g (0,379 mol) Pyrrolidin, gelöst in 125 ml n-Hexan, und 13,1 g (0,069 mol) Titan-tetrachlorid, gelöst in 140 ml n-Hexan, versetzt und anschließend für zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt wurden. Auf diese Weise wurden 20,2 g 1-(4-Phenylcyclohex-1-enyl)pyrrolidin (51,7% der Theorie) erhalten.

EP 1 043 307 B1

2. Stufe

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-4-phenylcyclohexanon

5 **[0155]** Zu 58 ml (58 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 2,15 g (26,4 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 7,4 ml (52,8 mmol) Triethylamin und 7,3 ml (58,0 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 2,80 g (26,4 mmol) Benzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 6,00 g (26,4 mmol) 1-(4-Phenylcyclohex-1-enyl)pyrrolidin aus Stufe 1 zugegeben und zwei
10 Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 40 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 40 ml Ether gewaschen und mit 100 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 40 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeeengt. Es wurden 6,77 g Rohbase (83,5% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/
15 Wasser in 2-Butanon 5,95 g des Hydrochlorids von 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-4-phenylcyclohexanon (65,5% der Theorie) erhalten wurden.

3. Stufe

20 1-Benzyl-2-(dimethylaminophenylmethyl)-4-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

[0156] Aus 2,5 g (7,27 mmol) des nach Stufe 2 erhaltenen Hydrochlorids von 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-4-phenylcyclohexanons wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol. %) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeeengt. 2,00 g (6,51 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 3,9 ml (7,8 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 2,12 g
25 Rohbase (84,6 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,67 g 1-Benzyl-2-(dimethylaminophenylmethyl)-4-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid (60,7% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt über 240°C erhalten wurden.

Beispiel 73

35 1-(4-Bromphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

[0157] 2,78 g (9,8 mmol) 1-Brom-4-iodbenzol wurden in 10 ml Ether gelöst, im Eisbad (Methanol/Eis) auf -10°C gekühlt und 5,45 ml (10,1 mmol) Isopropylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) zugetropft. Nach einer
40 Stunde Rühren wurden bei 0°C 2,5 g (10,8 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons, gelöst in 30 ml Ether, zugetropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 40 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 4,13 g Rohbase (98,4 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 25 ml Wasser und 5 ml
45 Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 25 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 2,07 g Rohbase (54,4% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,01 g 1-(4-Bromphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (43,8% der Theorie) erhielt, das sich ab 165°C zersetzt.

Beispiel 74

55 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-naphthalin-1-ylcyclohexanol, Hydrochlorid

[0158] 0,824 g (3,24 mmol) 1-Iodnaphthalin wurden in 2 ml Ether gelöst, auf -10°C gekühlt und 1,62 ml (3,24 mmol) Isopropylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) zugetropft. Nach einer Stunde Rühren wurden bei 0°C 0,50 g (2,16 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons, gelöst in 2 ml

EP 1 043 307 B1

Ether, zugetropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 2 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 5 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,00 g Rohbase (129% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,23 g 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-naphthalin-1-ylcyclohexanol, Hydrochlorid (17,9% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt über 250°C erhalten wurden.

Beispiel 75

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-methylsulfanylphenyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid

[0159] 0,811 g (3,24 mmol) 2-Methylmercaptoiodbenzol wurden in 2 ml Ether gelöst, auf -10°C gekühlt und 1,62 ml (3,24 mmol) Isopropylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) zugetropft. Nach einer Stunde Rühren wurden bei 0°C 0,50 g (2,16 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons, gelöst in 2 ml Ether, zugetropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 2 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 5 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 0,84 g Rohbase (109% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,483 g 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-methylsulfanylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (38,0% der Theorie) erhalten wurden, das sich ab 230°C zersetzt.

Beispiel 76

1-Benzyl-2-(dimethylaminonaphthalin-2-ylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

2-(Dimethylaminonaphthalin-2-ylmethyl)cyclohexanon

[0160] Zu 520 ml (520 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 19,3 g (237 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 66 ml (474 mmol) Triethylamin und 66 ml (521 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 37,0 g (237 mmol) 2-Naphthaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 38 ml (237 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 350 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 350 ml Ether gewaschen und mit 890 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 350 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeeengt. Es wurden 54,7 g Rohbase (82,1% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 50,8 g des Hydrochlorids von 2-(Dimethylaminonaphthalin-2-ylmethyl)cyclohexanon (67,5% der Theorie) erhalten wurden.

2. Stufe

1-Benzyl-2-(dimethylaminonaphthalin-2-ylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

[0161] Aus 3,0 g (9,44 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von 2-(Dimethylaminonaphthalin-2-ylmethyl)cyclohexanon wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeeengt. 2,5 g (8,9 mmol) dieser Base wurden in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 5,3 ml (10,7 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 3,17 g Rohbase (99,2 % der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,4 g 1-Benzyl-2-(dimethylaminonaphthalin-2-ylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (68,1%, der Theorie) erhielt, das sich ab 180°C zersetzt.

EP 1 043 307 B1

Beispiel 77

1-Benzyl-2-(dimethylaminopentafluorphenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

2-(Dimethylaminopentafluorphenylmethyl)cyclohexanon

[0162] Zu 280 ml (280 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 10,4 g (128 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 35,5 ml (255 mmol) Triethylamin und 35,5 ml (280 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 25,0 g (128 mmol) Pentafluorbenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 20,5 ml (128 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 1.90 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 190 ml Ether gewaschen und mit 480 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 190 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeeengt. Es wurden 30,2 g Rohbase (73,7% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 14,7 g des Hydrochlorids von 2-(Dimethylaminopentafluorphenylmethyl)cyclohexanon (32,3 % der Theorie) erhalten wurden.

2. Stufe

1-Benzyl-2-(dimethylaminopentafluorphenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

[0163] Aus 3,0 g (8,39 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von 2-(Dimethylaminopentafluorphenylmethyl)cyclohexanon wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeeengt. 2,5 g (7,8 mmol) dieser Base wurden in 12 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 4,7 ml (9,3 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 2,46 g Rohbase (76,4% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,68 g 1-Benzyl-2-(dimethylaminopentafluorphenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (19,4% der Theorie) erhielt, das sich ab 100°C zersetzt.

Beispiel 78

1-Benzyl-2-(phenylpiperidin-1-ylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

2-(Phenylpiperidin-1-ylmethyl)cyclohexanon

[0164] 10 g (47,7 mmol) 1-Benzylidenpiperidiniumchlorid wurden in 20 ml Dichlormethan gelöst und im Kältebad (Isopropanol/Trockeneis) auf -70°C gekühlt. Es wurden 7,21 g (47,7 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und 15 Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 70 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 70 ml Ether gewaschen und mit 180 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 70 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeeengt. Es wurden 8,73 g Rohbase (67,5% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 6,3 g des Hydrochlorids von 2-(Phenylpiperidin-1-ylmethyl)cyclohexanon (42,9% der Theorie) erhalten wurden.

EP 1 043 307 B1

2. Stufe

1-Benzyl-2-(phenylpiperidin-1-ylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

[0165] Aus 2,5 g (8,12 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von 2-(Phenylpiperidin-1-ylmethyl)cyclohexanon wurde mit 25 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeeengt. 2,00 g (7,44 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 4,4 ml (8,8 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 2,29 g Rohbase (85,4% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,05 g 1-Benzyl-2-(phenylpiperidin-1-ylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (35,7% der Theorie) erhielt, das sich ab 218°C zersetzt.

Beispiel 79

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-trifluormethylphenyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid

[0166] 0,76 g (31,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Ether p.a. gerührt. Man tropfte 4,46 ml (31,0 mmol) 4-Brombenzotrifluorid, gelöst in 15 ml Ether, so zu, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 6,0 g (26,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 8,49 g Rohbase (86,7% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 6,62 g 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (61,7% der Theorie) erhielt, das sich ab 170°C zersetzt.

Beispiel 80

3-(4-tert.-Butylbenzyl)-1-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpentan-3-ol, Hydrochlorid

[0167] 0,33 g (13,7 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Man tropfte 2,50 g (13,7 mmol) 4-tert.-Butylbenzylchlorid, gelöst in 10 ml Ether, so zu, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,60 g (11,2 mmol) des nach Beispiel 59 hergestellten 1-Dimethylamino-2-methyl-1-phenylpentan-3-ons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 3,93 g Rohbase (93,8% der Theorie) erhalten, die auf eine 3,5 x 30 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/Hexan 1:4 ergab 0,59 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,26 g 3-(4-tert.-Butylbenzyl)-1-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpentan-3-ol, Hydrochlorid (5,6% der Theorie) erhalten wurden, das sich ab 91°C zersetzt.

Beispiel 81

2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid

[0168] 2,50 g (9,3 mmol) des nach Beispiel 66 hergestellten 2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 12,2 ml (12,2 mmol) Phenethylmagnesiumchlorid (1 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Man erhielt 3,32 g Rohbase (92,7% der Theorie), aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,09 g 2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid (52,9% der Theorie) mit

EP 1 043 307 B1

einem Schmelzpunkt von 187°C erhalten wurden.

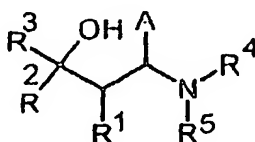
Beispiel 82

1-(4-*tert*.-Butylbenzyl)-2-[dimethylaminothiophen-2-yl-methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

[0169] 0,31 g (12,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,30 g (12,6 mmol) 4-*tert*.-Butylbenzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,50 g (10,5 mmol) des nach Beispiel 70 hergestellten 2-(Dimethylaminothiophen-2-ylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingengt. Es wurden 3,69 g Rohbase (90,7% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,16 g 1-(4-*tert*.-Butylbenzyl)-2-[dimethylaminothiophen-2-ylmethyl]-cyclohexanol, Hydrochlorid (26,2% der Theorie) erhielt, das sich ab 210°C zersetzt.

Patentansprüche

1. Substituierte 3-Amino-3-arylpropan-1-ole der allgemeinen Formel I,

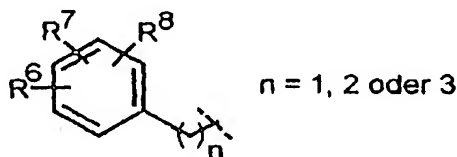


I

worin

R¹, R², jeweils unabhängig voneinander, C₁₋₆-Alkyl oder R¹ und R² zusammen einen (CH₂)₂₋₆-Ring bilden, der auch phenylsubstituiert sein kann,

R³ C₃₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, Aryl mit gegebenenfalls Heteroatomen im Ringsystem und den Substituenten R⁶ bis R⁸ am Arylring, oder ein substituiertes C₁₋₃-Alkylphenyl der Formel XII,



XII,

R⁴, R⁵, jeweils unabhängig voneinander, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl oder R⁴ und R⁵ zusammen einen (CH₂)₃₋₆- oder CH₂CH₂OCH₂CH₂-Ring bilden,

R⁶ bis R⁸, jeweils unabhängig voneinander, H, F, Cl, Br, CHF₂, CF₃, OH, OCF₃, OR¹⁴, NR¹⁵R¹⁶, SR¹⁴, Phenyl, SO₂CH₃, SO₂CF₃, C₁₋₆-Alkyl, CN, COOR¹⁴, CONR¹⁵R¹⁶ oder R⁶ und R⁷ zusammen einen OCH₂O, OCH₂CH₂O, CH=CHO, CH=C(CH₃)O oder (CH₂)₄-Ring bilden, worin

R¹⁴ C₁₋₆-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl und

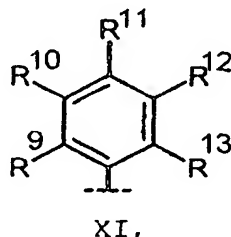
EP 1 043 307 B1

R^{15} , R^{16} , jeweils unabhängig voneinander, H, C_{1-6} -Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl, und

A einen Arylrest, der gegebenenfalls Heteroatome im Ringsystem aufweist und/oder substituiert sein kann,

bedeuten, und deren Diastereomere oder Enantiomere in Form ihrer Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, wobei 1-Benzyl-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol, dessen Diastereomere und dessen Enantiomere in Form ihrer Basen und dessen Umsetzungsprodukt mit Methyljodid ausgenommen sind.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1 **dadurch gekennzeichnet, daß** R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_{2-6}$ -Ring bilden, der phenylsubstituiert sein kann, R^3 bis R^5 und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.
3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 **dadurch gekennzeichnet, daß** R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_4$ -Ring bilden, der phenylsubstituiert sein kann, R^3 bis R^5 und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.
4. Verbindungen gemäß Anspruch 1 **dadurch gekennzeichnet, daß** R^3 ein substituiertes C_{1-3} -Alkylphenyl der Formel XII darstellt, R^1 , R^2 , R^4 bis R^5 und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.
5. Verbindungen gemäß Anspruch 1 **dadurch gekennzeichnet, daß** R^3 einen Arylrest mit gegebenenfalls Heteroatomen im Ringsystem und den Substituenten R^6 bis R^8 am Arylring darstellt, R^1 , R^2 , R^4 bis R^5 und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.
6. Verbindungen gemäß Anspruch 1 **dadurch gekennzeichnet, daß** A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XI



worin

R^9 bis R^{13} , jeweils unabhängig voneinander, H, F, Cl, Br, I, CF_3 , OH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , C_{1-6} -Alkyl, Phenyl, CN, $COOR^{14}$, NO_2 oder R^9 und R^{10} oder R^{10} und R^{11} zusammen einen OCH_2O - oder OCH_2CH_2O -Ring bilden,

R^{14} C_{1-6} -Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl

oder A einen unsubstituierten oder substituierten Thiophen-Rest oder einen unsubstituierten oder substituierten Furan-Rest bedeutet und R^1 bis R^5 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

7. Verbindungen gemäß Anspruch 1 **dadurch gekennzeichnet, daß** R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_{2-6}$ -Ring bilden, der phenylsubstituiert sein kann, R^3 ein substituiertes C_{1-3} -Alkylphenyl der Formel XII darstellt, R^4 bis R^5 und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.
8. Verbindungen gemäß Anspruch 1 **dadurch gekennzeichnet, daß** R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_{2-6}$ -Ring bilden, der phenylsubstituiert sein kann, R^3 einen Arylrest mit gegebenenfalls Heteroatomen im Ringsystem und den Substituenten R^6 bis R^8 am Arylring darstellt, R^4 bis R^5 und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.
9. Verbindungen gemäß Anspruch 1 **dadurch gekennzeichnet, daß** R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_4$ -Ring bilden,

EP 1 043 307 B1

der phenylsubstituiert sein kann, A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XI oder einen unsubstituierten oder substituierten Thiophen-Rest oder einen unsubstituierten oder substituierten Furan-Rest, R³ ein substituiertes C₁₋₃-Alkylphenyl der Formel XII darstellt, R⁴ bis R⁵ die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

10. Verbindungen gemäß Anspruch 1 **dadurch gekennzeichnet, daß** R¹ und R² zusammen einen (CH₂)₄-Ring bilden, der phenylsubstituiert sein kann, A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XI oder einen unsubstituierten oder substituierten Thiophen-Rest oder einen unsubstituierten oder substituierten Furan-Rest, R³ einen Arylrest mit gegebenenfalls Heteroatomen im Ringsystem und den Substituenten R⁶ bis R⁸ am Arylring darstellt, R⁴ bis R⁵ die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

11. Verbindungen gemäß Anspruch 1 **dadurch gekennzeichnet, daß** R¹ und R² zusammen einen (CH₂)₄-Ring bilden, A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XI oder einen unsubstituierten oder substituierten Thiophen-Rest, R³ ein substituiertes C₁₋₃-Alkylphenyl der Formel XII darstellt, R⁴ bis R⁵ die Bedeutung gemäß der Definition des Anspruchs 1 besitzen.

12. Verbindungen gemäß Anspruch 1 **dadurch gekennzeichnet, daß** R¹ und R² zusammen einen (CH₂)₄-Ring bilden, A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XI oder einen unsubstituierten oder substituierten Thiophen-Rest, R³ einen Arylrest mit gegebenenfalls Heteroatomen im Ringsystem und den Substituenten R⁶ bis R⁸ am Arylring darstellt, R⁴ bis R⁵ die Bedeutung gemäß der Definition des Anspruchs 1 besitzen.

13. Verbindungen gemäß Anspruch 1 **dadurch gekennzeichnet, daß** R¹ und R² zusammen einen (CH₂)₄-Ring bilden, A einen unsubstituierten oder substituierten Thiophen-Rest, R³ ein substituiertes C₁₋₃-Alkylphenyl der Formel XII darstellt, R⁴ bis R⁵ die Bedeutung gemäß der Definition des Anspruchs 1 besitzen.

14. Verbindungen gemäß Anspruch 1 **dadurch gekennzeichnet, daß** R¹ und R² zusammen einen (CH₂)₄-Ring bilden, A einen unsubstituierten oder substituierten Thiophen-Rest, R³ einen Arylrest mit gegebenenfalls Heteroatomen im Ringsystem und den Substituenten R⁶ bis R⁸ am Arylring darstellt, R⁴ bis R⁵ die Bedeutung gemäß der Definition des Anspruchs 1 besitzen.

15. Verbindungen gemäß Anspruch 1 **dadurch gekennzeichnet, daß** R¹ und R² zusammen einen (CH₂)₄-Ring bilden, A einen unsubstituierten oder substituierten Furan-Rest, R³ ein substituiertes C₁₋₃-Alkylphenyl der Formel XII darstellt, R⁴ bis R⁵ die Bedeutung gemäß der Definition des Anspruchs 1 besitzen.

16. Verbindungen gemäß Anspruch 1 **dadurch gekennzeichnet, daß** R¹ und R² zusammen einen (CH₂)₄-Ring bilden, A einen unsubstituierten oder substituierten Furan-Rest, R³ einen Arylrest mit gegebenenfalls Heteroatomen im Ringsystem und den Substituenten R⁶ bis R⁸ am Arylring darstellt, R⁴ bis R⁵ die Bedeutung gemäß der Definition des Anspruchs 1 besitzen.

17. Verbindungen gemäß Anspruch 1 ;

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-fluorphenyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-phenylcyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

3-[2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]-phenol und das entsprechende Hydrochlorid

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(4-Chlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluorphenyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-p-tolylcyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(3-Chlorphenyl)-2-dimethylamino-(3-methoxyphenyl)-methylcyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

EP 1 043 307 B1

1-(4-Dimethylaminophenyl)-2-[dimethylaminophenylmethyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-Benzo[1,3] dioxol-4-yl-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

5 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

10 1-Benzyl-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluor-3-trifluormethylphenyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

15 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-trifluormethoxybenzyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-furan-3-ylcyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

20 1-Butyl-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

(+)-1-(3, 4-Dichlorphenyl)-2-[dimethylaminophenylmethyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

25 (-)-1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

4-[2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]-phenol und das entsprechende Hydrochlorid

30 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-naphthalin-2-ylcyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-[Dimethylamino-(4-trifluormethylphenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

35 1-(4-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-fluorbenzyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluorbenzyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

40 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(2-Chlor-4-fluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

45 1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-fluorbenzyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(2-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

50 1-Benzo[1,3] dioxol-5-yl-2-[dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(3-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

55 1-(2,4-Dichlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-Benzyl-2-[dimethylaminophenyl-(3-phenoxyphenyl)-methyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

EP 1 043 307 B1

1-Benzyl-2-[dimethylaminophenyl-(3-methoxyphenyl)-methyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-[Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-naphthalin-2-ylcyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-Benzyl-2-[(3,4-dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-[(3,4-Dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenethylcyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-Benzyl-2-[dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-[(3-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenylcyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(3-dimethylaminophenylmethyl)-1-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-Benzyl-2-[(3-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-Benzyl-2-[(2-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(3,4-dichlorphenyl) dimethylaminomethyl] cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]-1-(3-trifluor-methylbenzyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-(Dimethylaminophenylmethyl)bicyclohexyl-1-ol und das entsprechende Hydrochlorid

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-methoxybenzyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(2,4-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(3-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-[Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]-1-phenethylcyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-(Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol und das entstprechende Hydrochlorid

1-(2,5-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(3,4-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol und das entsprechende hydrochlorid

1-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(2,3-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-Benzyl-2-[(4-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-Dimethylamino-3-ethyl-2-methyl-1,5-diphenylpentan-3-ol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(2-Chlorbenzyl)-2-[(2-chlorphenyl)-dimethylaminomethyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

EP 1 043 307 B1

1-Benzyl-2-[(4-bromphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-[(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-[(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

4-[Dimethylamino-[2-hydroxy-2-(4-trifluormethylphenyl)-cyclohexyl]methyl]benzonitril und das entsprechende Hydrochlorid

2-[Dimethylamino-o-tolylmethyl]-1-phenylcyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-Benzyl-2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-[(2-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(4-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-[Dimethylaminothiophen-2-ylmethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

Methyl-4-[2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]benzoat und das entsprechende Hydrochlorid

1-Benzyl-2-(dimethylaminophenylmethyl)-4-phenylcyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(4-Bromphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-naphthalin-1-ylcyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-methylsulfonylphenyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-Benzyl-2-(dimethylaminonaphthalin-2-ylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-Benzyl-2-(dimethylaminopentafluorphenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-Benzyl-2-(phenylpiperidin-1-ylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-(Dimethylaminophenyl)-1-4-trifluormethylphenyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

3-(4-tert.-Butylbenzyl)-1-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpentan-3-ol und das entsprechende Hydrochlorid

2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenethylcyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-4-tert.-Butylbenzyl)-2-[dimethylaminothiophen-2-ylmethyl]cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

18. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 17 einschließlich der gemäß Anspruch 1 ausgenommenen Verbindungen.

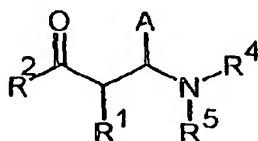
19. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoffe ein Gemisch der Enantiomeren einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 17 einschließlich der gemäß Anspruch 1 ausgenommenen Verbindungen, wobei die beiden Enantiomeren

EP 1 043 307 B1

nicht in äquimolaren Mengen vorliegen, und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

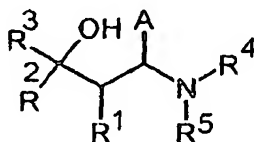
20. Arzneimittel nach Anspruch 19, **dadurch gekennzeichnet, daß** eines der Enantiomere einen relativen Anteil zwischen 5 und 45 Massenprozent am Enantiomergemisch hat.

21. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 17 **dadurch gekennzeichnet, daß** eine Mannich-Base der allgemeinen Formel II



II

worin R¹ bis R⁵ und A die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I besitzen, mit einer metallorganischen Verbindungen R³Y, worin Y MgCl, MgBr, Mgl oder Li und R³ gemäß Formel I bedeutet, zu einem Alkohol der allgemeinen Formel I umgesetzt wird



I

worin R¹ bis R⁵ und A die Bedeutung gemäß Formel I haben.

22. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 17 einschließlich der gemäß Anspruch 1 ausgenommenen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Schmerzbekämpfung.

23. Verwendung nach Anspruch 22 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung neuropathischer Schmerzen.

24. Verwendung nach Anspruch 22 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung chronischer Schmerzen.

25. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 17 einschließlich der gemäß Anspruch 1 ausgenommenen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels mit lokalanästetischer Wirkung.

26. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 17 einschließlich der gemäß Anspruch 1 ausgenommenen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels mit antiarrhythmischer Wirkung.

27. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 17 einschließlich der gemäß Anspruch 1 ausgenommenen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels mit antiemetischer Wirkung.

28. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 17 einschließlich der gemäß Anspruch 1 ausgenommenen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels mit nootropischer (neurotropischer) Wirkung.

29. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 17 einschließlich der gemäß Anspruch 1 ausgenommenen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.

30. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 17 einschließlich der gemäß Anspruch 1 ausgenommenen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz.

EP 1 043 307 B1

31. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 17 einschließlich der gemäß Anspruch 1 ausgenommenen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Diarrhöe.

32. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 17 einschließlich der gemäß Anspruch 1 ausgenommenen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Pruritus.

33. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 17 einschließlich der gemäß Anspruch 1 ausgenommenen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit.

34. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 17 einschließlich der gemäß Anspruch 1 ausgenommenen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Drogenabhängigkeit.

35. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 17 einschließlich der gemäß Anspruch 1 ausgenommenen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Medikamentenabhängigkeit.

36. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 17 einschließlich der gemäß Anspruch 1 ausgenommenen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Entzündungen.

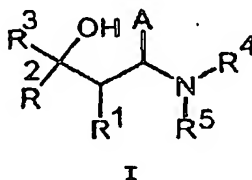
37. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 17 einschließlich der gemäß Anspruch 1 ausgenommenen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen.

38. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 17 einschließlich der gemäß Anspruch 1 ausgenommenen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Libidosteigerung.

39. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 17 einschließlich der gemäß Anspruch 1 ausgenommenen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vigilanzsteigerung.

Claims

1. Substituted 3-amino-3-arylpropan-1-ols of the general formula I,

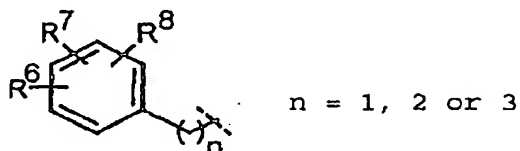


wherein

R¹, R² denote, in each case independently of one another, C₁₋₆ alkyl or R¹ and R² together form a (OH)₂-2,6 ring that may also be substituted by phenyl,

R³ denotes C₃₋₆ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, aryl with optionally heteroatoms in the ring system and the substituents R⁶ to R⁸ on the aryl ring, or a substituted C₁₋₃ alkylphenyl of the formula XII,

EP 1 043 307 B1



XII,

R^4, R^5 denote, in each case independently of one another, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, phenyl, benzyl, phenethyl or R^4 and R^5 together form a $(CH_2)_{3-6}$ ring or $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ring,

R^6 to R^8 denote, in each case independently of one another, H, F, Cl, Br, CHF_2 , CF_3 , OH, OCF_3 , OR^{14} , $NR^{15}R^{16}$, SR^{14} , phenyl, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , C_{1-6} alkyl, CN, $COOR^{14}$, $CONR^{15}R^{16}$ or R^6 and R^7 together form a OCH_2O , OCH_2CH_2O , $CH=CHO$, $CH=C(CH_3)O$ or $(CH_2)_4$ ring, wherein

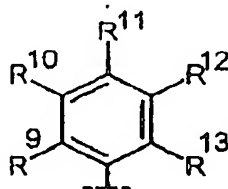
R^{14} denotes C_{1-6} alkyl, phenyl, benzyl, phenethyl, and

R^{15}, R^{16} denote, in each case independently of one another, H, C_{1-6} alkyl, phenyl, benzyl, phenethyl, and

A denotes an aryl radical that optionally contains heteroatoms in the ring system, and/or may be substituted,

and their diastereomers or enantiomers in the form of their bases or salts of physiologically compatible acids, wherein 1-benzyl-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, its diastereomers and its enantiomers in the form of its bases and its reaction product with methyl iodide are excluded.

2. Compounds according to claim 1, **characterised in that** R^1 and R^2 together form a $(CH_2)_{2-6}$ ring that may be substituted by phenyl, and R^3 to R^5 and A have the meanings according to claim 1.
3. Compounds according to claim 1, **characterised in that** R^1 and R^2 together form a $(CH_2)_4$ ring that may be substituted by phenyl, and R^3 to R^5 and A have the meanings according to claim 1.
4. Compounds according to claim 1, **characterised in that** R^3 denotes a substituted C_{1-3} -alkylphenyl of the formula XII, and R^1 , R^2 , R^4 to R^5 and A have the meanings according to claim 1.
5. Compounds according to claim 1, **characterised in that** R^3 denotes an aryl radical with optionally heteroatoms in the ring system and the substituents R^6 to R^8 on the aryl ring, and R^1 , R^2 , R^4 to R^5 and A have the meanings according to claim 1.
6. Compounds according to claim 1, **characterised in that** A denotes a radical from the group of substituted phenyl of the formula XI



XI,

wherein

EP 1 043 307 B1

R⁹ to R¹³ denote, in each case independently of one another, H, F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, SO₂CH₃, SO₂CF₃, C₁₋₆-alkyl, phenyl, CN, COOR¹⁴, NO₂ or R⁹ and R¹⁰ or R¹⁰ and R¹¹ together form a OCH₂O or OCH₂CH₂O ring,

R¹⁴ denotes C₁₋₆ alkyl, phenyl, benzyl, phenethyl, or

A denotes an unsubstituted or substituted thiophene radical or an unsubstituted or substituted furan radical, and R¹ to R⁵ have the meanings according to claim 1.

7. Compounds according to claim 1, **characterised in that** R¹ and R² together form a (CH₂)₂₋₆ ring that may be substituted by phenyl, R³ denotes a substituted C₁₋₃ alkylphenyl of the formula XII, and R⁴ to R⁵ and A have the meanings according to claim 1.

8. Compounds according to claim 1, **characterised in that** R¹ and R² together form a (CH₂)₂₋₆ ring that may be substituted by phenyl, R³ denotes an aryl radical with optionally heteroatoms in the ring system and the substituents R⁶ to R⁸ on the aryl ring, and R⁴ to R⁵ and A have the meanings according to claim 1.

9. Compounds according to claim 1, **characterised in that** R¹ and R² together form a (CH₂)₄ ring that may be substituted by phenyl, A denotes a radical from the group of substituted phenyl of the formula XI or an unsubstituted or substituted thiophene radical or an unsubstituted or substituted furan radical, R³ denotes a substituted C₁₋₃ alkylphenyl of the formula XII, and R⁴ to R⁵ have the meanings according to claim 1.

10. Compounds according to claim 1, **characterised in that** R¹ and R² together form a (CH₂)₄ ring that may be substituted by phenyl, A denotes a radical from the group of substituted phenyl of the formula XI or an unsubstituted or substituted thiophene radical or an unsubstituted or substituted furan radical, R³ denotes an aryl radical with optionally heteroatoms in the ring system and the substituents R⁶ to R⁸ on the aryl ring, and R⁴ to R⁵ have the meanings according to claim 1.

11. Compounds according to claim 1, **characterised in that** R¹ and R² together form a (CH₂)₄ ring, A denotes a radical from the group of substituted phenyl of the formula XI or an unsubstituted or substituted thiophene radical, R³ denotes a substituted C₁₋₃ alkylphenyl of the formula XII, and R⁴ to R⁵ have the meanings according to the definition of claim 1.

12. Compounds according to claim 1, **characterised in that** R¹ and R² together form a (CH₂)₄ ring, A denotes a radical from the group of substituted phenyl of the formula XI or an unsubstituted or substituted thiophene radical, R³ denotes an aryl radical with optionally heteroatoms in the ring system and the substituents R⁶ to R⁸ on the aryl ring, and R⁴ to R⁵ have the meanings according to the definitions of claim 1.

13. Compounds according to claim 1, **characterised in that** R¹ and R² together form a (CH₂)₄ ring, A denotes an unsubstituted or substituted thiophene radical, R³ denotes a substituted C₁₋₃ alkylphenyl of the formula XII, and R⁴ to R⁵ have the meanings according to the definitions of claim 1.

14. Compounds according to claim 1, **characterised in that** R¹ and R² together form a (CH₂)₄ ring, A denotes an unsubstituted or substituted thiophene radical, R³ denotes an aryl radical with optionally heteroatoms in the ring system and the substituents R⁶ to R⁸ on the aryl ring, and R⁴ to R⁵ have the meanings according to the definitions of claim 1.

15. Compounds according to claim 1, **characterised in that** R¹ and R² together form a (CH₂)₄ ring, A denotes an unsubstituted or substituted furan radical, R³ denotes a substituted C₁₋₃ alkylphenyl of the formula XII, and R⁴ to R⁵ have the meanings according to the definitions of claim 1.

16. Compounds according to claim 1, **characterised in that** R¹ and R² together form a (CH₂)₄ ring, A denotes an unsubstituted or substituted furan radical, R³ denotes an aryl radical with optionally heteroatoms in the ring system and the substituents R⁶ to R⁸ on the aryl ring, and R⁴ to R⁵ have the meanings according to the definitions of claim 1.

17. Compounds according to claim 1:

2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxyphenyl) cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

EP 1 043 307 B1

- 2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-fluorophenyl) cyclohexanol and the corresponding hydrochloride
- 2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-phenylcyclohexanol and the corresponding hydrochloride
- 5 3-[2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl] phenol and the corresponding hydrochloride
- 2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl) cyclohexanol and the corresponding hydrochloride
- 10 1-(4-chlorophenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl) cyclohexanol and the corresponding hydrochloride
- 2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluorophenyl) cyclohexanol and the corresponding hydrochloride
- 2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-p-tolylcyclohexanol and the corresponding hydrochloride
- 15 1-(3-chlorophenyl)-2-[dimethylamino-(3-methoxyphenyl)-methyl]cyclohexanol and the corresponding hydrochloride
- 1-(4-dimethylaminophenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl) cyclohexanol and the corresponding hydrochloride
- 20 1-benzo[1,3]dioxol-4-yl-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol and the corresponding hydrochloride
- 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol and the corresponding hydrochloride
- 25 2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxybenzyl)-cyclohexanol and the corresponding hydrochloride
- 1-benzyl-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol and the corresponding hydrochloride
- 30 2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)cyclohexanol and the corresponding hydrochloride
- 2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-trifluoromethoxybenzyl)cyclohexanol and the corresponding hydrochloride
- 35 2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-furan-3-ylcyclohexanol and the corresponding hydrochloride
- 1-butyl-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol and the corresponding hydrochloride
- 40 1-(3,4-dichlorophenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol and the corresponding hydrochloride
- (+)-1-(3,4-dichlorophenyl)-2-(dimethylaminophenyl-methyl)cyclohexanol and the corresponding hydrochloride
- 45 (-)-1-(3,4-dichlorophenyl)-2-(dimethylaminophenyl-methyl)cyclohexanol and the corresponding hydrochloride
- 4-[2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]-phenol and the corresponding hydrochloride
- 2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-naphthalen-2-ylcyclohexanol and the corresponding hydrochloride
- 50 2-[dimethylamino-(4-trifluoromethylphenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol and the corresponding hydrochloride
- 1-(4-chlorobenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-cyclohexanol and the corresponding hydrochloride
- 55 2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-fluorobenzyl) cyclohexanol and the corresponding hydrochloride
- 2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluorobenzyl) cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

EP 1 043 307 B1

1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-(2-chloro-4-fluorobenzyl)-2-(dimethylaminophenyl-methyl)cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-(4-tert.-butylbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-fluorobenzyl) cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-(2-chlorobenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl) cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-[dimethylamino(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-(3-chlorobenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl) cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-benzyl-2-[dimethylaminophenyl-(3-phenoxyphenyl)-methyl]cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-benzyl-2-[dimethylaminophenyl-(3-methoxyphenyl)-methyl]cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-trifluoromethylbenzyl)cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

2-(dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl)-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

2-[(2-chlorophenyl) dimethylaminomethyl]-1-naphthalen-2-ylcyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-benzyl-2-[(3,4-dichlorophenyl)dimethylaminomethyl]-cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

2-[(3,4-dichlorophenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenethyl-cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-benzyl-2-[dimethylamino-(4-fluorophenyl)methyl] cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

2-[(3-chlorophenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenyl-cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-(2,4-dichlorophenyl)-2-(3-dimethylaminomethyl)-1-cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-benzyl-2-[(3-chlorophenyl)dimethylaminomethyl] cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-benzyl-2-[(2-chlorophenyl)dimethylaminomethyl] cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-(4-tert.-butylbenzyl)-2-[(3,4-dichlorophenyl) dimethylaminomethyl]cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

2-[dimethylamino-(4-fluorophenyl)methyl]-1-(3-trifluoromethylbenzyl)cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

2-(dimethylaminophenylmethyl)bicyclohexyl-1-ol and the corresponding hydrochloride

2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-methoxybenzyl)-cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-(2,4-difluorobenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

EP 1 043 307 B1

1-(4-tert.-butylbenzyl)-2-[(3-chlorophenyl)dimethyl-aminomethyl]cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

2-[dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]-1-phenethyl-cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

2-[dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]-1-(3-trifluoromethylbenzyl)cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-(2,5-difluorobenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl) cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-(3,4-difluorobenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl) cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-(2,3-difluorobenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl) cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-benzyl-2-[(4-chlorophenyl)dimethylaminomethyl] cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-dimethylamino-3-ethyl-2-methyl-1,5-diphenylpentane-3-ol and the corresponding hydrochloride

1-(2-chlorobenzyl)-2-[(2-chlorophenyl)-dimethylaminomethyl]cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-benzyl-2-[(4-bromophenyl)dimethylaminomethyl] cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

2-[(4-chlorophenyl)dimethylaminomethyl]-1-(4-trifluoro-methylphenyl)cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

2-[(4-chlorophenyl)dimethylaminomethyl]-1-(3-trifluoro-methylbenzyl)cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-(4-tert.-butylbenzyl)-2-[dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

4-{dimethylamino-2-hydroxy-2-(4-trifluoromethylphenyl)cyclohexyl)methyl}benzonitrile and the corresponding hydrochloride

2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenylcyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-benzyl-2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-phenylpropyl) cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

2-[(2-chlorophenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(4-fluoro-phenyl)ethyl]cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

2-[dimethylaminothiophen-2-ylmethyl]-1-(3-trifluoromethylbenzyl)cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

Methyl-4-[2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclo-hexyl]benzoate and the corresponding hydrochloride

1-benzyl-2-(dimethylaminophenylmethyl)-4-phenylcyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-(4-bromophenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-naphthalen-1-ylcyclohexanol and the corresponding hydrochloride

EP 1 043 307 B1

2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-methylsulfanylphenyl) cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-benzyl-2-(dimethylaminonaphthalen-2-ylmethyl) cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-benzyl-2-(dimethylaminonapentafluorophenylmethyl) cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

1-benzyl-2-(phenylpiperidin-1-ylmethyl)cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-trifluoromethylphenyl)cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

3-(4-tert.-butylbenzyl)-1-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpentan-3-ol and the corresponding hydrochloride

2-(dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenethylcyclohexanol and the corresponding hydrochloride

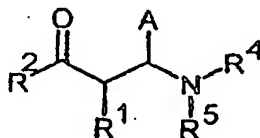
1-(4-tert.-butylbenzyl)-2-[dimethylaminothiophen-2-ylmethyl]cyclohexanol and the corresponding hydrochloride

18. Medicament containing as active agent at least one compound according to claims 1 to 17 including the excluded compounds according to claim 1.

19. Medicament containing as active agent a mixture of the enantiomers of a compound according to claims 1 to 17 including the excluded compounds according to claim 1, the two enantiomers not being present in equimolar amounts, and optionally further active agents.

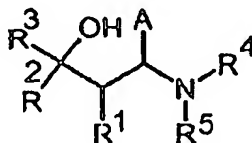
20. Medicament according to claim 19, **characterised in that** one of the enantiomers is present in an amount of between 5 and 45 wt.% relative to the enantiomer mixture.

21. Process for preparing a compound according to claims 1 to 17, **characterised in that** a Mannich base of the general formula II



II

wherein R¹ to R⁵ and A have the meanings according to the general formula I, is reacted with an organometallic compound R³Y, wherein Y denotes MgCl, MgBr, MgI or Li and R³ is according to formula I, to form an alcohol of the general formula I



I

EP 1 043 307 B1

wherein R¹ to R⁵ and A have the meanings according to formula I.

22. Use of at least one compound according to claims 1 to 17 including the compounds excluded according to claim 1 for producing a medicament to relieve pain.

23. Use according to claim 22 for producing a medicament to relieve neuropathic pain.

24. Use according to claim 22 for producing a medicament to relieve chronic pain.

25. Use of at least one compound according to claims 1 to 17 including the compounds excluded according to claim 1 for producing a medicament having a local anaesthetic effect.

26. Use of at least one compound according to claims 1 to 17 including the compounds excluded according to claim 1 for producing a medicament having an anti-arrhythmic action.

27. Use of at least one compound according to claims 1 to 17 including the compounds excluded according to claim 1 for producing a medicament having an anti-emetic action.

28. Use of at least one compound according to claims 1 to 17 including the compounds excluded according to claim 1 for producing a medicament having a nootropic (neurotropic) action.

29. Use of at least one compound according to claims 1 to 17 including the compounds excluded according to claim 1 for producing a medicament for treating cardiovascular conditions.

30. Use of at least one compound according to claims 1 to 17 including the compounds excluded according to claim 1 for producing a medicament for treating urinary incontinence.

31. Use of at least one compound according to claims 1 to 17 including the compounds excluded according to claim 1 for producing a medicament for treating diarrhoea.

32. Use of at least one compound according to claims 1 to 17 including the compounds excluded according to claim 1 for producing a medicament for treating pruritus.

33. Use of at least one compound according to claims 1 to 17 including the compounds excluded according to claim 1 for producing a medicament for treating alcohol dependence.

34. Use of at least one compound according to claims 1 to 17 including the compounds excluded according to claim 1 for producing a medicament for treating narcotics dependence.

35. Use of at least one compound according to claims 1 to 17 including the compounds excluded according to claim 1 for producing a medicament for treating drug dependence.

36. Use of at least one compound according to claims 1 to 17 including the compounds excluded according to claim 1 for producing a medicament for treating inflammations.

37. Use of at least one compound according to claims 1 to 17 including the compounds excluded according to claim 1 for producing a medicament for treating depression.

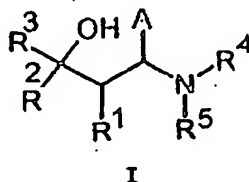
38. Use of at least one compound according to claims 1 to 17 including the compounds excluded according to claim 1 for producing a medicament for improving libido.

39. Use of at least one compound according to claims 1 to 17 including the compounds excluded according to claim 1 for producing a medicament for improving alertness and attentiveness.

Revendications

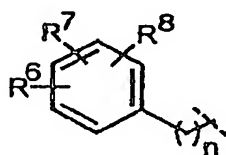
1. 3-amino-3-arylpropane-1-ols substitués de formule générale I

EP 1 043 307 B1



dans laquelle

R^1, R^2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un reste alkyle en C_1 à C_6 , ou bien R^1 et R^2 forment ensemble un noyau ayant 2 à 6 chaînons CH_2 , qui peut aussi porter un substituant phényle, R^3 est un reste alkyle en C_3 à C_6 , cycloalkyle en C_3 à C_6 , aryle ayant éventuellement des hétéroatomes dans le noyau et portant éventuellement sur le noyau aryle les substituants R^6 à R^8 , ou bien un reste (alkyle en C_1 à C_3)-phényle substitué de formule XII



$n = 1, 2 \text{ ou } 3$

XII,

R^4, R^5 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un reste alkyle en C_1 à C_6 , cycloalkyle en C_3 à C_6 , phényle, benzyle, phénéthyle ou bien R^4 et R^5 forment ensemble un noyau ayant 3 à 6 chaînons CH_2 ou un enchaînement $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, R^6 à R^8 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène, le fluor, le chlore, le brome, un reste CHF_2 , CF_3 , OH , OCF_3 , OR^{14} , $NR^{15}R^{16}$, SR^{14} , phényle, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , alkyle en C_1 à C_6 , CN , $COOR^{14}$, $CONR^{15}R^{16}$, ou bien R^6 et R^7 forment ensemble un noyau à enchaînement OCH_2O , OCH_2CH_2O , $CH=CHO$, $CH=C(CH_3)O$ ou $(CH_2)_4$, où R^{14} est un reste alkyle en C_1 à C_6 , phényle, benzyle, phénéthyle et R^{15}, R^{16} représentent ensemble, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène, un reste alkyle en C_1 à C_6 , phényle, benzyle, phénéthyle, et A est un reste alkyle qui contient éventuellement des hétéroatomes dans le noyau et/ou qui peut être substitué,

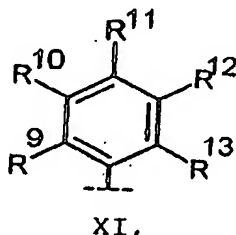
et leurs diastéreo-isomères ou leurs énantiomères sous forme de leurs bases ou leurs sels d'acides acceptables du point de vue physiologique, le 1-benzyl-2-(diméthylaminophénylméthyl)-cyclohexanol, ses diastéreo-isomères et ses énantiomères sous forme de leurs bases et son produit de réaction avec l'iodure de méthyle étant exclus.

2. Composés suivant la revendication 1, **caractérisés en ce que** R^1 et R^2 forment ensemble un noyau à enchaînement de deux à six chaînons CH_2 qui peut porter un substituant phényle, R^3 à R^5 et A ont la définition indiquée dans la revendication 1.
3. Composés suivant la revendication 1, **caractérisés en ce que** R^1 et R^2 forment ensemble un noyau à enchaînement de quatre chaînons CH_2 qui peut porter un substituant phényle, R^3 à R^5 et A ont la définition indiquée dans la revendication 1.
4. Composés suivant la revendication 1, **caractérisés en ce que** R^3 est un groupe (alkyle en C_1 à C_3)-phényle substitué de formule XII, R^1, R^2, R^4, R^5 et A ont la définition indiquée dans la revendication 1.
5. Composés suivant la revendication 1, **caractérisés en ce que** R^3 est un reste aryle ayant éventuellement des hétéroatomes dans le noyau et portant éventuellement sur le noyau aryle les substituants R^6 à R^8, R^1, R^2, R^4 , et

EP 1 043 307 B1

R⁵ et A ont les définitions indiquées dans la revendication 1.

6. Composés suivant la revendication 1, **caractérisés en ce que** A est un reste du groupe d'un reste phényle substitué de formule XI



dans laquelle

R⁹ à R¹³ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène, le fluor, le chlore, le brome, l'iode, un reste CF₃, OH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, SO₂CH₃, SO₂CF₃, alkyle en C₁ à C₆, phényle, CN, COOR¹⁴, NO₂, ou bien R⁹ et R¹⁰ ou R¹⁰ et R¹¹ forment ensemble un noyau à enchaînement OCH₂O ou OCH₂CH₂O,

R¹⁴ est un reste alkyle en C₁ à C₆, phényle, benzyle, phénéthyle

ou bien A est un reste thiophène non substitué ou substitué ou un reste furanne non substitué ou substitué et R¹ à R⁵ ont la signification indiquée dans la revendication 1.

7. Composés suivant la revendication 1, **caractérisés en ce que** R¹ et R² forment ensemble un noyau à enchaînement de deux à six chaînons CH₂ qui peut porter un substituant phényle, R³ est un reste (alkyle en C₁ à C₃)-phényle substitué de formule XII, R⁴, R⁵ et A ont la définition indiquée dans la revendication 1.
8. Composés suivant la revendication 1, **caractérisés en ce que** R¹ et R² forment un noyau à enchaînement de deux à six chaînons CH₂ qui peut porter un substituant phényle, R³ est un reste aryle contenant éventuellement des hétéroatomes dans le noyau et portant éventuellement sur le noyau aryle les substituants R⁶ à R⁸, R⁴, R⁵ et A ont la définition indiquée dans la revendication 1.
9. Composés suivant la revendication 1, **caractérisés en ce que** R¹ et R² forment ensemble un noyau à enchaînement de quatre chaînons CH₂ qui peut porter un substituant phényle, A est un reste du groupe d'un reste phényle substitué de formule XI ou un reste thiophène non substitué ou substitué ou un reste furanne non substitué ou substitué, R³ est un reste (alkyle en C₁ à C₃)-phényle substitué de formule XII et R⁴ et R⁵ ont la définition indiquée dans la revendication 1.
10. Composés suivant la revendication 1, **caractérisés en ce que** R¹ et R² forment ensemble un noyau à enchaînement de quatre chaînons CH₂ qui peut porter un substituant phényle, A est un reste du groupe d'un reste phényle substitué de formule XI ou un reste thiophène non substitué ou substitué ou un reste furanne non substitué ou substitué, R³ est un reste aryle contenant éventuellement des hétéroatomes dans le noyau et portant éventuellement sur le noyau aryle les substituants R⁶ à R⁸, et R⁴ et R⁵ ont la définition indiquée dans la revendication 1.
11. Composés suivant la revendication 1, **caractérisés en ce que** R¹ et R² forment ensemble un noyau à enchaînement de quatre chaînons CH₂, A est un reste du groupe d'un reste phényle substitué de formule XI ou un reste thiophène non substitué ou substitué, R³ est un reste (alkyle en C₁ à C₃)-phényle substitué de formule XII, R⁴ et R⁵ ont la signification suivant la définition de la revendication 1.
12. Composés suivant la revendication 1, **caractérisés en ce que** R¹ et R² forment ensemble un noyau à enchaînement de quatre chaînons CH₂, A représente un reste du groupe d'un reste phényle substitué de formule XI ou un reste thiophène non substitué ou substitué, R³ est un reste aryle contenant éventuellement des hétéroatomes dans le noyau et portant éventuellement sur le noyau aryle les substituants R⁶ à R⁸, R⁴ et R⁵ ont la signification

EP 1 043 307 B1

suivant la définition de la revendication 1.

13. Composés suivant la revendication 1, **caractérisés en ce que** R¹ et R² forment ensemble un noyau à enchaînement de quatre chaînons CH₂, A est un reste thiophène non substitué ou substitué, R³ est un reste (alkyle en C₁ à C₃)-phényle substitué de formule XII, R⁴ et R⁵ ont la signification selon la définition de la revendication 1.

14. Composés suivant la revendication 1, **caractérisés en ce que** R¹ et R² forment ensemble un noyau à enchaînement de quatre chaînons CH₂, A est un reste thiophène non substitué ou substitué, R³ est un reste aryle contenant éventuellement des hétéroatomes dans le noyau et portant éventuellement sur le noyau aryle les substituants R⁶ à R⁸, R⁴ et R⁵ ont la signification selon la définition de la revendication 1.

15. Composés suivant la revendication 1, **caractérisés en ce que** R¹ et R² forment ensemble un noyau à enchaînement de quatre chaînons CH₂, A est un reste furanne non substitué ou substitué, R³ est un reste (alkyle en C₁ à C₃)-phényle substitué de formule XII, R⁴ et R⁵ ont la signification selon la définition de la revendication 1.

16. Composés suivant la revendication 1, **caractérisés en ce que** R¹ et R² forment ensemble un noyau à enchaînement de quatre chaînons CH₂, A est un reste furanne non substitué ou substitué, R³ est un reste aryle contenant éventuellement des hétéroatomes dans le noyau et portant éventuellement sur le noyau aryle les substituants R⁶ à R⁸, R⁴ et R⁵ ont la signification suivant la définition de la revendication 1.

17. Composés suivant la revendication 1, comprenant les composés suivants :

2-(diméthylaminophénylméthyl)-1-(3-méthoxyphényl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 2-(diméthylaminophénylméthyl)-1-(3-fluorophényl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 2-(diméthylaminophénylméthyl)-1-phénylcyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 3-[2-(diméthylaminophénylméthyl)-1-hydroxycyclohexyl]-phénol et le chlorhydrate correspondant
 2-(diméthylaminophénylméthyl)-1-(4-méthoxyphényl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 1-(4-chlorophényl)-2-(diméthylaminophénylméthyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 2-(diméthylaminophénylméthyl)-1-(4-fluorophényl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 2-(diméthylaminophénylméthyl)-1-p-tolylcyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 1-(3-chlorophényl)-2-[diméthylamino-(3-méthoxyphényl)-méthyl]cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 1-(4-diméthylaminophényl)-2-[diméthylaminophénylméthyl]-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 1-benzo[1,3] dioxole-4-yl-2-(diméthylaminophénylméthyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 1-(3,4-diméthoxyphényl)-2-(diméthylaminophénylméthyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 2-(diméthylaminophénylméthyl)-1-(3-méthoxybenzyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 chlorhydrate de 1-benzyl-2-(diméthylaminophénylméthyl)-cyclohexanol
 2-(diméthylaminophénylméthyl)-1-(4-fluoro-3-trifluorométhylphényl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 2-(diméthylaminophénylméthyl)-1-(4-trifluorométhoxybenzyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 2-(diméthylaminophénylméthyl)-1-furanne-3-ylcyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 1-butyl-2-(diméthylaminophénylméthyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 1-(3,4-dichlorophényl)-2-(diméthylaminophénylméthyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 (+)-1-(3,4-dichlorophényl)-2-(diméthylaminophénylméthyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 (-)-1-(3,4-dichlorophényl)-2-(diméthylaminophénylméthyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 4-[2-(diméthylaminophénylméthyl)-1-hydroxycyclohexyl]-phénol et le chlorhydrate correspondant
 2-(diméthylaminophénylméthyl)-1-naphtalène-2-ylcyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 2-[diméthylamino-(4-trifluorométhylphényl)-méthyl]-1-(3-méthoxybenzyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 1-(4-chlorobenzyl)-2-(diméthylaminophénylméthyl)-1-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 2-(diméthylaminophénylméthyl)-1-(2-fluorobenzyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 2-(diméthylaminophénylméthyl)-1-(4-fluorobenzyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 1-(2,5-diméthoxyphényl)-2-(diméthylaminophénylméthyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 1-(2-chloro-4-fluorobenzyl)-2-(diméthylaminophénylméthyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 1-(4-tertiobutylbenzyl)-2-(diméthylaminophénylméthyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 2-(diméthylaminophénylméthyl)-1-(3-fluorobenzyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 1-(2-chlorobenzyl)-2-(diméthylaminophénylméthyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 1-benzo[1,3]dioxole-5-yl-2-[diméthylamino-(3-méthoxyphényl)-méthyl]-cyclohexanol et le chlorhydrate cor-

EP 1 043 307 B1

respondant

- 1-(3-chlorobenzyl)-2-(diméthylaminophénylméthyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-(diméthylaminophénylméthyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 1-benzyl-2-[diméthylaminophényl-(3-phénoxyphényl)-méthyl]-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 1-benzyl-2-[diméthylaminophényl-(3-méthoxyphényl)-méthyl]-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 2-(diméthylaminophénylméthyl)-1-(3-trifluorométhylbenzyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 2-[diméthylamino-(3-méthoxyphényl)-méthyl]-1-(3-méthoxybenzyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 2-[(2-chlorophényl)-diméthylaminométhyl]-1-naphtalène-2-ylcyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 1-benzyl-2-[(3,4-dichlorophényl)-diméthylaminométhyl]-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 2-[(3,4-dichlorophényl)-diméthylaminométhyl]-1-phénylcyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 1-benzyl-2-[diméthylamino-(4-fluorophényl)-méthyl]-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 2-[(3-chlorophényl)-diméthylaminométhyl]-1-phénylcyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 1-(2,4-dichlorophényl)-2-(3-diméthylaminophénylméthyl)-1-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 1-benzyl-2-[(3-chlorophényl)-diméthylaminométhyl]-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 1-benzyl-2-[(2-chlorophényl)-diméthylaminométhyl]-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 1-(4-tertiobutylbenzyl)-2-[(3,4-dichlorophényl)-diméthylaminométhyl]-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 2-[diméthylamino-(4-fluorophényl)-méthyl]-1-(3-trifluorométhylbenzyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 2-(diméthylaminophénylméthyl)-bicyclohexyl-1-ol et le chlorhydrate correspondant
- 2-(diméthylaminophénylméthyl)-1-(4-méthoxybenzyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 1-(2,4-difluorobenzyl)-2-(diméthylaminophénylméthyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 1-(4-tertiobutylbenzyl)-2-[(3-chlorophényl)-diméthylaminométhyl]-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 2-[diméthylamino-(3-phénoxyphényl)-méthyl]-1-phénylcyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 2-[diméthylamino-(3-phénoxyphényl)-méthyl]-1-(3-trifluorométhylbenzyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 1-(2,5-difluorobenzyl)-2-(diméthylaminophénylméthyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 1-(3,4-difluorobenzyl)-2-(diméthylaminophénylméthyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 1-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-2-(diméthylaminophénylméthyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 1-(2,3-difluorobenzyl)-2-(diméthylaminophénylméthyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 1-benzyl-2-[(4-chlorophényl)-diméthylaminométhyl]-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 1-diméthylamino-3-éthyl-2-méthyl-1,5-diphénylpentane-3-ol et le chlorhydrate correspondant
- 1-(2-chlorobenzyl)-2-[(2-chlorophényl)-diméthylaminométhyl]-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 1-benzyl-2-[(4-bromophényl)-diméthylaminométhyl]-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 2-[(4-chlorophényl)-diméthylaminométhyl]-1-(4-trifluorométhylphényl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 2-[(4-chlorophényl)-diméthylaminométhyl]-1-(3-trifluorométhylbenzyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 1-(4-tertiobutylbenzyl)-2-[diméthylamino-(3-phénoxyphényl)-méthyl]-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 4-{diméthylamino-[2-hydroxy-2-(4-trifluorométhylphényl)-cyclohexyl]-méthyl}-benzonitrile et le chlorhydrate correspondant
- 2-(diméthylamino-o-tolylméthyl)-1-phénylcyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 1-benzyl-2-(diméthylamino-o-tolylméthyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 2-(diméthylaminophénylméthyl)-1-(3-phénylpropyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 2-[(2-chlorophényl)-diméthylaminométhyl]-1-[2-(4-fluorophényl)-éthyl]-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 2-[diméthylaminothiophène-2-ylméthyl]-1-(3-trifluorométhylbenzyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 4-[2-(diméthylaminophénylméthyl)-1-hydroxycyclohexyl]-benzoate de méthyle et le chlorhydrate correspondant
- 1-benzyl-2-(diméthylaminophénylméthyl)-4-phénylcyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 1-(4-bromophényl)-2-(diméthylaminophénylméthyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 2-(diméthylaminophénylméthyl)-1-naphtalène-1-ylcyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 2-(diméthylaminophénylméthyl)-1-(2-méthylsulfanylphényl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
- 1-benzyl-2-(diméthylaminonaphtalène-2-ylméthyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant

EP 1 043 307 B1

26. Utilisation d'au moins un composé suivant les revendications 1 à 17, y compris des composés exceptés selon la revendication 1, pour la préparation d'un médicament à action anti-arythmique.

27. Utilisation d'au moins un composé suivant les revendications 1 à 17, y compris des composés exceptés selon la revendication 1, pour la préparation d'un médicament à action anti-émétique.

28. Utilisation d'au moins un composé suivant les revendications 1 à 17, y compris des composés exceptés selon la revendication 1, pour la préparation d'un médicament à action nootrope (neurotrope).

29. Utilisation d'au moins un composé suivant les revendications 1 à 17, y compris des composés exceptés selon la revendication 1, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de maladies cardiovasculaires.

30. Utilisation d'au moins un composé suivant les revendications 1 à 17, y compris des composés exceptés selon la revendication 1, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'incontinence urinaire.

31. Utilisation d'au moins un composé suivant les revendications 1 à 17, y compris des composés exceptés selon la revendication 1, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la diarrhée.

32. Utilisation d'au moins un composé suivant les revendications 1 à 17, y compris des composés exceptés selon la revendication 1, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement du prurit.

33. Utilisation d'au moins un composé suivant les revendications 1 à 17, y compris des composés exceptés selon la revendication 1, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la dépendance à l'alcool.

34. Utilisation d'au moins un composé suivant les revendications 1 à 17, y compris des composés exceptés selon la revendication 1, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la dépendance à la drogue.

35. Utilisation d'au moins un composé suivant les revendications 1 à 17, y compris des composés exceptés selon la revendication 1, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la dépendance à l'égard de médicaments.

36. Utilisation d'un composé suivant les revendications 1 à 17, y compris des composés exceptés selon la revendication 1, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'états inflammatoires.

37. Utilisation d'au moins un composé suivant les revendications 1 à 17, y compris des composés exceptés selon la revendication 1, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de dépressions.

38. Utilisation d'au moins un composé suivant les revendications 1 à 17, y compris des composés exceptés selon la revendication 1, pour la préparation d'un médicament destiné à accroître la libido.

39. Utilisation d'au moins un composé suivant les revendications 1 à 17, y compris des composés exceptés selon la revendication 1, pour la préparation d'un médicament destiné à accroître la vigilance.

EP 1 043 307 B1

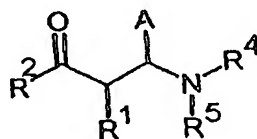
1-benzyl-2-(diméthylaminopentafluorophénylméthyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 1-benzyl-2-(phénylpipéridine-1-ylméthyl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 2-(diméthylaminophénylméthyl)-1-(4-trifluorométhylphényl)-cyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 3-(4-tertiobutylbenzyl)-1-diméthylamino-2-méthyl-1-phénylpentane-3-ol et le chlorhydrate correspondant
 2-(diméthylamino-o-tolylméthyl)-1-phénéthylcyclohexanol et le chlorhydrate correspondant
 1-(4-tertiobutylbenzyl)-2-[diméthylaminothiophène-2-yl-méthyl]-cyclohexanol et le chlorhydrate correspon-

18. Médicament contenant comme substance active au moins un composé suivant les revendication 1 à 17, y compris les composés exceptés selon la revendication 1.

19. Médicament contenant comme substances actives un mélange des énantiomères d'un composé suivant les revendications 1 à 17, y compris des composés exceptés selon la revendication 1, les deux énantiomères n'étant pas présents en quantités équimolaires, et le cas échéant d'autres substances actives.

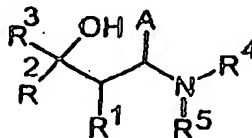
20. Médicament suivant la revendication 19, **caractérisé en ce que** l'un des énantiomères est en une proportion relative du mélange d'énantiomères entre 5 et 45 % en masse.

21. Procédé de production d'un composé suivant l'une des revendications 1 à 17, **caractérisé en ce qu'on** fait réagir une base de Mannich de formule générale II



II

dans laquelle R¹ à R⁵ et A ont la définition donnée pour la formule générale I, avec des composés organométalliques R³Y où Y représente MgCl, MgBr, MgI ou Li et R³ a la définition donnée pour la formule I, pour former un alcool de formule générale I



I

dans laquelle R¹ à R⁵ et A ont la définition suivant la formule I.

22. Utilisation d'au moins un composé suivant les revendications 1 à 17, y compris des composés exceptés selon la revendication 1 pour la préparation d'un médicament destiné à combattre la douleur.

23. Utilisation suivant la revendication 22, pour la préparation d'un médicament destiné à combattre des douleurs névropathiques.

24. Utilisation suivant la revendication 22, pour la préparation d'un médicament destiné à combattre des douleurs chroniques.

25. Utilisation d'au moins un composé suivant les revendications 1 à 17, y compris des composés exceptés selon la revendication 1 pour la préparation d'un médicament à action anesthésique locale.